

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



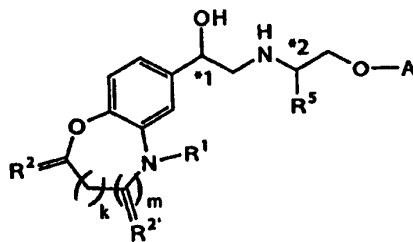
(51) 国際特許分類 C07D 263/54, 413/12, A61K 31/42, 31/423, 31/538, 31/553	A1	(11) 国際公開番号 WO00/35890 (43) 国際公開日 2000年6月22日(22.06.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06758 (22) 国際出願日 1999年12月2日(02.12.99) (30) 優先権データ 特願平10/355741 1998年12月15日(15.12.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA)[JP/J] 〒530-0004 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 三好詩郎(MIYOSHI, Shiro)[JP/J] 〒416-0946 静岡県富士市五貫島843-8 Shizuoka, (JP) 小川行平(OGAWA, Kohei)[JP/J] 〒411-0802 静岡県三島市東大塚2-24-12 Shizuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 小林和憲(KOBAYASHI, Kazunori) 〒170-0004 東京都豊島区北大塚2丁目25番1号 太陽生命大塚ビル3階 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND DRUG COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

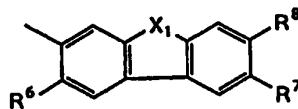
(54) 発明の名称 新規な複素環化合物及びそれらを含む医薬組成物

(57) Abstract

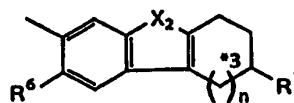
Compounds represented by general formula (I) or salts thereof, giving drug compositions particularly suitable for oral administration which are useful in the treatment and prevention of β 3-related diseases including diabetes, obesity and hyperlipidemia: in said formula R^1 is hydrogen, methyl or SO_2R^3 ; R^2 is O, S or H_2 ; R^2 is O or H_2 ; R^3 is lower alkyl or NR^4R^4 ; R^4 and R^4 are each independently hydrogen, lower alkyl or benzyl; R^5 is hydrogen or lower alkyl; k and m are each 0 or 1; and A is a group represented by general formula, (II) or (III): (wherein X_1 is secondary nitrogen, oxygen, sulfur or methylene; n is 1 or 2; X_2 is secondary nitrogen, oxygen or sulfur; and R^6 , R^7 and R^8 are each hydrogen or the like).



(I)



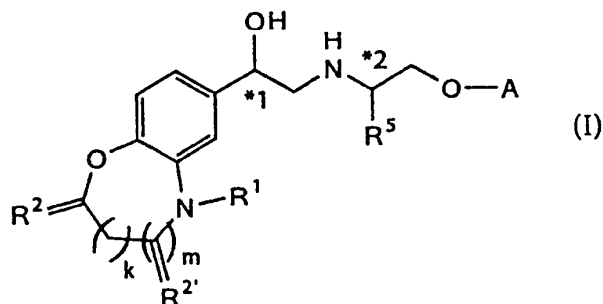
(II)



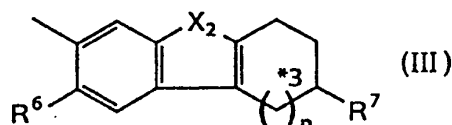
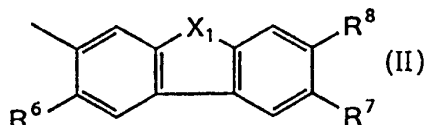
(III)

(57)要約

本発明は、一般式 (I)



[式中、R¹ は水素原子、メチル基またはSO₂R³を示し、R²はO、SまたはH₂を示し、R²'はOまたはH₂を示す。R³は低級アルキル基またはNR⁴R⁴'を示し、R⁴およびR⁴'は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁵は水素原子あるいは低級アルキル基を示し、kおよびmは0または1を示す。Aは一般式 (II) または一般式 (III)



を示す。X₁は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示す。nは1または2を示し、X₂は二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子である。R⁶、R⁷、R⁸は水素原子等で示される化合物またはその塩であり、糖尿病薬、肥満薬、高脂血症薬のβ3関連疾患の治療および予防に用いられる、特に経口投与に適した医薬組成物を得る。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク

DM ドミニカ
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国

KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レント
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML モンゴル
MN モンゴリア
MR モリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア

RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TZ タンザニア
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴイエトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

新規な複素環化合物及びそれらを含む医薬組成物

発明の詳細な説明

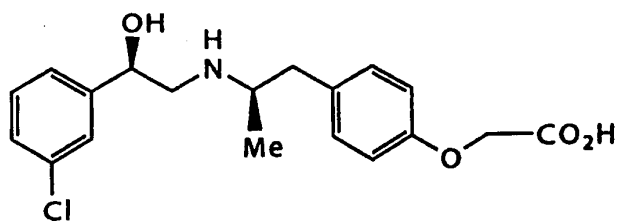
本発明は、新規な複素環化合物及びそれらを含む医薬組成物に関する。

従来技術

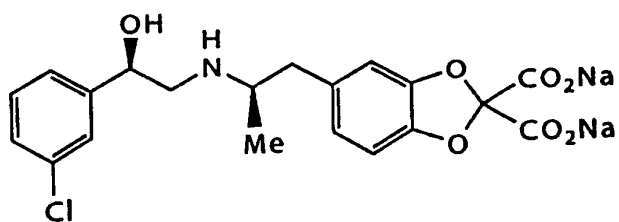
従来、 β アドレナリンレセプターは、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ の2種類に分類され、 $\beta 1$ の刺激は、拍動数の増加、 $\beta 2$ の刺激は、平滑筋組織の弛緩を誘起し、血圧を低下させると考えられてきた。Arch等は、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 作用が非常に少なく、脂肪細胞の脂肪分解を促進する化合物を見出し、第3のレセプターの存在を明らかにした（ネイチャー、1984年、309巻、163頁；Nature 309, p 163-165 (1984)）。その後、その1次構造も明らかとなり（Emorineら サイエンス、1989年、245巻、1118頁、Science 1989, vol. 245, p 1118-1121）、 $\beta 3$ と命名された。

さらに最近では、 $\beta 3$ 作動活性を有する化合物が、糖尿病、肥満、高脂血症、消化器系疾患、うつ病の予防治療薬として有用であることが示されている（Int. J. Obesity 8 (Suppl. 1), p 93-102 (1984)、Nature 309, p 163-165 (1984)、USP 5, 120, 766、Brit. J. Pharmacol. 103, p 1351-1356 (1991)、Eur. J. Pharmacol. 219, p 193-201 (1992)）。

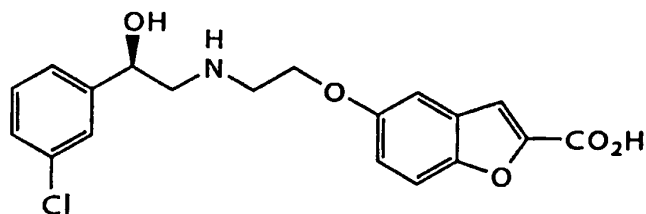
従来、 $\beta 3$ に関係する化合物として、EP 023385号や文献（Drugs of the future vol. 16, p 797-800 (1991)）に記載された下記の構造式



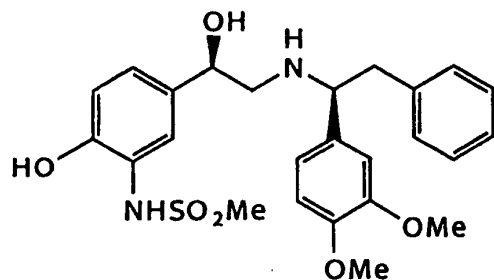
を有する化合物（BRL 37344）、またEP 0455006号や文献（J. Med. Chem. vol. 35, p 3081-3084（1992））に記載された下記の構造式



を有する化合物（CL 316, 243）、または国際公開番号WO 9429290号に記載された下記の構造式

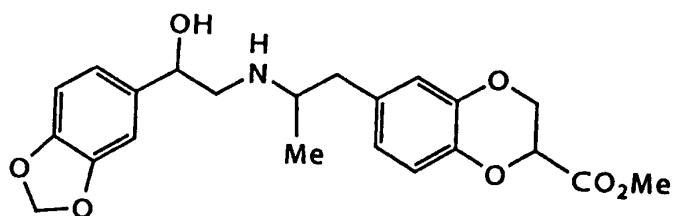


を有する化合物、またEP 0659737号には種々の化合物が記載されているが、たとえば、その明細書実施例1には下記の構造式



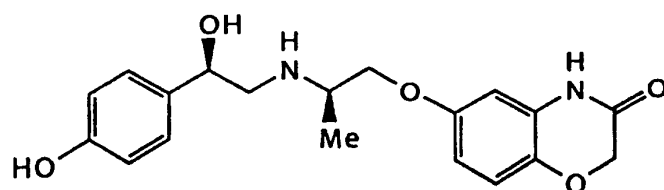
が例示されている。

また、国際公開番号WO 9 6 3 5 6 8 5 号に記載の下記構造式



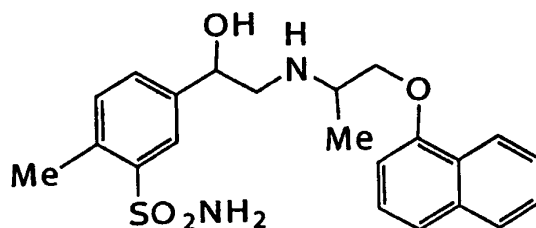
の化合物が記載されている。しかしながら、これらは本発明の化合物と明らかに構造を異にするものである。

また、心拍数増加作用、心筋収縮力増強作用および抗肥満作用がある化合物として、EP 1 7 1 7 0 2 号に記載の下記の構造式



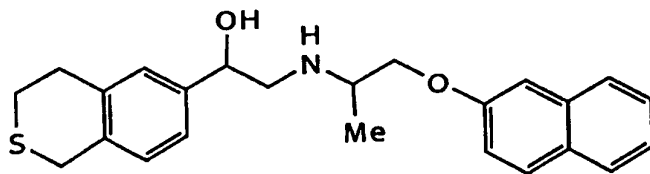
を有する化合物が知られているが、この化合物は心臓へ作用する化合物であり、本発明化合物とは構造が異なり、かつ心臓への作用が強いという点で異なる。

さらに、 α 、 β 遮断作用、即ち血圧降下作用を有する化合物として、特開昭 5 5 - 5 3 2 6 2 号公報、特開昭 5 8 - 4 1 8 6 0 号公報に記載された下記の構造式



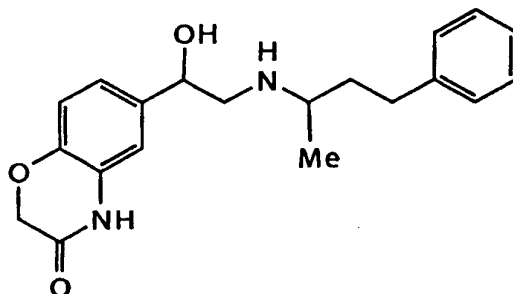
を有する化合物が知られ、また、血管拡張作用を有する化合物として、ドイツ特

許DE 2 6 5 1 5 7 2号明細書に記載された下記の構造式

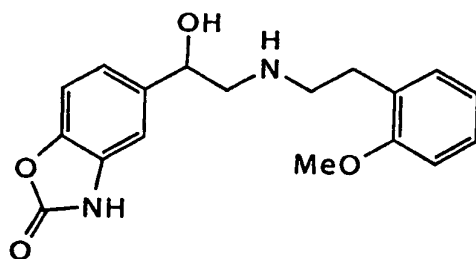


を有する化合物が知られているが、本発明化合物と構造および用途が相違するものである。

また、ベンゾオキサジン環を有する化合物として、USP 4, 816, 457号明細書に記載された下記構造式

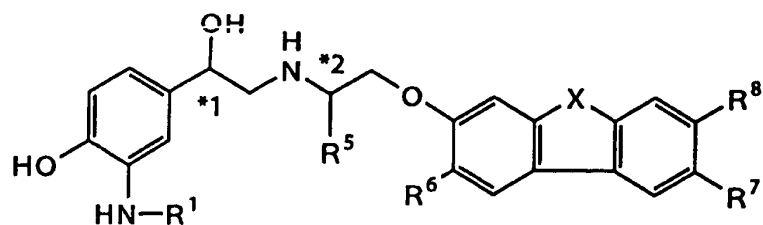


を有する化合物、また、ドイツ特許DE 2 4 2 9 2 5 3号明細書には種々の化合物が記載されているが、その1例として明細書実施例28には、下記構造式



が例示されるが、 α , β ブロッカー作用を有しており、本発明化合物とは構造も用途も異にするものである。

本発明者らは、先に優れた β 3活性を有する化合物を発明し、国際公開番号WO 9 7 2 5 3 1 1号に、例えば下記構造式



を有する化合物を開示した。

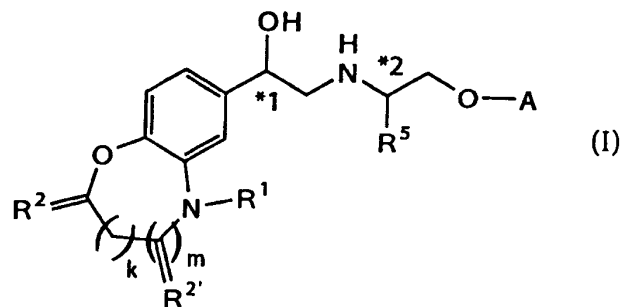
発明が解決しようとする課題

新規かつ有用な、糖尿病、肥満、または高脂血症等の β 3関連疾患の治療および予防に用いられる医薬の提供が、従来より求められていた。

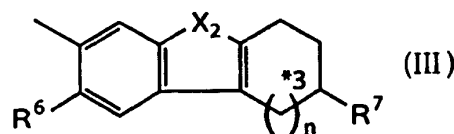
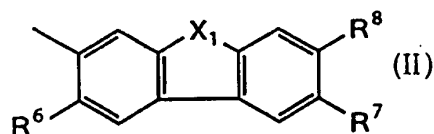
課題を解決するための手段

上記課題を解決するために、本発明者らは種々の化合物を合成し、その活性の研究をした結果、先に示した国際公開番号WO 97 25 311号に記載する発明を完成した。しかしながら、本発明者らがさらに検討したところ、経口投与時に必ずしも望まれる血中濃度が得られない化合物もあり、さらなる有用な化合物の提供が必要と考えた。本発明者らは鋭意検討し、さらに多数の化合物を合成した結果、下記的一般式(I)で示される新規な複素環化合物が、 β 3作動活性を有するとともに、経口投与にてヒト小腸上皮での透過性に優れ、さらに望ましい血中濃度が期待でき、経口投与により十分な血糖低下作用、脂肪分解作用を発揮し得ることを確認し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明の第1の発明は、一般式(I)



[式中、R1 は水素原子、メチル基またはSO₂R₃を示し、R2 はO、SまたはH₂を示し、R2' はOまたはH₂を示す。R3 は低級アルキル基またはNR₄R₄'を示し、R4 およびR4' は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R5 は水素原子あるいは低級アルキル基を示し、kおよびmは0または1を示す。Aは一般式(II)または一般式(III)



を示す。Aが一般式(II)の場合、X1 は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示す。X1 が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子のとき、R8 は水素原子で、R6 あるいはR7 のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、X1 がメチレン基の場合は、R6 およびR7 はいずれも水素原子で、R8 は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。またAが一般式(III)の場合、nは1または2を示す。X2 は二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子であり、nが1のとき、R6 あるいはR7 のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、nが2のとき、R7 は水素原子で、R6 は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。

*1 は、不斉炭素原子を示し、*2 は、R5 が低級アルキル基である場合に、また*3 はR7 がアミノ基、アセチルアミノ基または水酸基である場合に不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩である。

また、本発明の第2の発明は、一般式(I)において、Aが一般式(II)である(ただし、R1、R2、R2'、R5、k、m、R6、R7、R8、*1 および*2 は上記とそれぞれ同じことを意味する)化合物またはその塩である。

また、本発明の第3の発明は、一般式(I)において、Aが一般式(III)で

ある（ただし、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_5 、 k 、 m 、 n 、 R_6 、 R_7 、 $*1$ 、 $*2$ および $*3$ は上記とそれぞれ同じことを意味する）化合物またはその塩である。

本発明において、低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1～4の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチルが挙げられる。

また、 R_1 は、水素原子、メチル基または $SO_2 R_3$ であるが、この内、 R_1 が $SO_2 R_3$ である一般式 (I) の化合物が好ましい例として挙げられる。 $SO_2 R_3$ の R_3 は、低級アルキル基または $NR_4 R_4'$ であるが、 R_4 および R_4' は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基である。具体的には $NR_4 R_4'$ としてはアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ベンジルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基またはメチルベンジルアミノ基などが挙げられ、その内、ジメチルアミノ基がより好ましい例として挙げられる。従って、 $SO_2 R_3$ の好ましい具体例を挙げると、 $SO_2 Me$ 、 $SO_2 Et$ 、 $SO_2 CH_2 Ph$ 、 $SO_2 NH_2$ 、 $SO_2 NHMe$ 、 $SO_2 NHEt$ 、 $SO_2 NMe_2$ 、 $SO_2 NEt_2$ 、 $SO_2 NMeEt$ または $SO_2 NMeCH_2 Ph$ 等が挙げられる。

R_2 は O 、 S または H_2 （水素原子2個）であり、また R_2' は O または H_2 である。 k および m は0または1である。 k や m が0とは、これらの部分が単結合であることを意味する。これらの組み合わせの内、 R_2 が O または S で、 k および m がそれぞれ0である場合が好ましい。また、組み合わせの内、 R_2 および R_2' が H_2 で k または m が0または1である場合も好ましい。 k が1で m が0のときと、 k が0で m が1および R_2' が H_2 のときは実質的に同じ化合物となる場合があるが、両者を区別する必要がある場合には、前者の組み合わせを採用することが好ましい。

R_5 は水素原子または低級アルキル基を示す。好ましい例としては、水素原

子、メチル基、エチル基が挙げられる。さらに、好ましい例として水素原子が挙げられる。

一般式 (II) において、X1 は二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基であるが、X1 が二級窒素原子である場合が好ましい。また、R6、R7 および R8 はそれぞれ前述の通りである。

一般式 (III) において、X2 は、二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子であるが、X2 が二級窒素原子であり、n が 1 である（即ち、3 環性基がテトラヒドロカルバゾール基の骨格である）化合物が好ましい例として挙げられる。また、R6 および R7 はそれぞれ前述の通りである。

上記の一般式 (III) の R7 が水素原子の場合、一般式 (I) において、*1 は不斉炭素原子であり、R5 が低級アルキル基の場合には、さらに *2 も不斉炭素原子となる。その場合には、一般式 (I) の化合物は、4 つの異なる異性体、即ち、(R, R)、(R, S)、(S, S) および (S, R) (*1、*2 の順序で表示) として存在し得る。また、R5 が水素原子の場合には、2 つの異なる異性体が存在する。光学的に純粋な異性体のみならず、任意の 2 つの異性体の混合物、任意の 3 つの異性体の混合物、または 4 つ全ての異性体の混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、エタノールアミノ鎖不斉炭素 (*1) の好ましい配置は、例えば絶対配置 R が挙げられる。6-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-4-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジンの不斉炭素 (*1) については、特に R-ヒドロキシ体が好ましい例として挙げられる。

さらに、上記の一般式 (III) の R7 が水素原子でない場合は、一般式 (I) において、*3 は不斉炭素原子になり、*1 は不斉炭素原子であり、R5 が低級アルキル基の場合には、さらに *2 も不斉炭素原子となる。この場合、最大 3 個の不斉炭素原子になり、一般式 (I) の化合物は、8 つの異なる異性体が存在する。光学的に純粋な異性体のみならず、任意の異性体の混合物も本発明の範囲内

に包含される。薬理活性の発現という点からは、エタノールアミノ鎖不斉炭素（*1）の好ましい配置は、絶対配置Rである。*3 は、不斉炭素原子であるが、光学活性体でもラセミ体でもよい。

本発明では、各置換基をそれぞれ組み合わせることにより、極めて好ましい各種のグループが認められるが、以下特に言及しない場合には、R1、R5、X1、X2、n、R6、R7、R8、*1、*2 および*3 は上記に示した第1～第3の本発明のそれぞれと同じことを意味する。

本発明は、上記一般式（I）において、[R2 およびR2' がH2 を示し、k およびmは0または1を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式（I）において、[R2 はOまたはSを示し、k およびmはそれぞれ0を示す。]である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式（I）において、[R2 はOを示し、R2' はOまたはH2 を示し、kは0で、mは1を示す。]である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式（I）において、[R2 はH2 を示し、R2' はOを示し、kは0で、mは1を示す。]である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

さらに、一般式（I）で示される本発明の化合物で、Aが一般式（II）である具体的な化合物としては、以下の化合物が挙げられる。

(R) - 2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ]
- 1 - (2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イル) エタン-1-オール;

(R) - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール;

(S) - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルア

ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール;

5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール;

(R) - 5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール;

(R) - 5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール;

(R) - 5 - [2 - [2 - (7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール;

(R) - 5 - [2 - [2 - (7-アミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール;

(R) - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール-3-イル) スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール-3-イル) スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [5 - [2 - [2 - (7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール-3-イル) スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [5 - [2 - [2 - (7-アミノフルオレン-2-イルオキシ) エチ

ルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 3 - イル) スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - 1 - [(4H - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン) - 6 - イル] - 2 - [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] エタン - 1 - オール;

(R) - 1 - [(4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン) - 6 - イル] - 2 - [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] エタン - 1 - オール;

(R) - 6 - [2 - [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフエン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (7 - アセチルアミノフルオレン - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (7 - アミノフルオレン - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン) - 4 - イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフエン - 3 - イルオキシ) エチ

ルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン) - 4 - イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン) - 4 - イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (7 - アセチルアミノフルオレン - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン) - 4 - イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (7 - アミノフルオレン - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン) - 4 - イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - 7 - [2 - [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2H, 3H, 4H - ベンゾ [b] 1, 4 - オキサゼピン;

(R) - 7 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2H, 3H, 4H - ベンゾ [b] 1, 4 - オキサゼピン;

(R) - 7 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2H, 3H, 4H - ベンゾ [b] 1, 4 - オキサゼピン;

(R) - [[7 - [2 - [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2H, 3H, 4H - ベンゾ [b] 1, 4 - オキサゼピン - 5 - イル)] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - 5 - [2 - [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 3 - ヒドロベンゾキサゾール - 2 - オン;

(S) - 5 - [2 - [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルア

ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 3 - ヒドロベン
ゾオキサゾール - 2 - オン ;

5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ]
- 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 3 - ヒドロベンゾオキ
サゾール - 2 - オン ;

(R) - 5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 3 - ヒドロベン
ゾオキサゾール - 2 - チオン ;

(R) - 3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [2 - (9 H -
カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3
- ヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン ;

(S) - 3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [2 - (9 H -
カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3
- ヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン ;

3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [2 - (9 H - カルバ
ゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - ヒド
ロベンゾオキサゾール - 2 - オン ;

(R) - 5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - ヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン ;

(R) - 5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチル - 3 - ヒドロベンゾオキサゾール
- 2 - オン ;

(R) - 6 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H)
- オン ;

(R) - 6 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジ

ン-3-オン；

(R)-6-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-4-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン；

(R)-4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-6-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン；

(R)-6-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3H-1, 4-ベンゾオキサジン-2(4H)-オン；

(R)-6-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-オン；

(R)-6-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-4-(メチルスルホニル)-3H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-オン；

(R)-4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-6-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-オン；

また、一般式(I)において、Aが一般式(III)である具体的な化合物として、以下の化合物が挙げられる。

(R)-5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール；

(R)-5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール；

(R) - 5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール;

(R) - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 3 - イル) スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 3 - イル) スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロカルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン) - 4 - イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン) - 4 - イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - 7 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2H, 3H, 4H - ベンゾ [b] 1, 4 - オキサゼピン;

(R) - [[7 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] (2 H, 3 H, 4 H - ベンゾ [b] 1, 4 - オキサゼピン - 5 - イル)] スルホニル] ジメチルアミン ;

(R) - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン ;

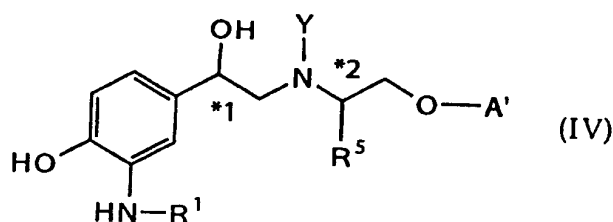
(R) - 4 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン ;

(R) - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 3 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - オン ;

(R) - 4 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - オン ;

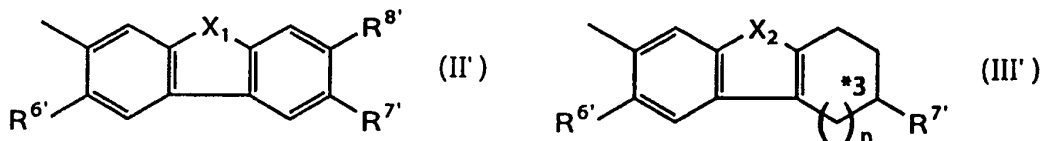
一般式 (I) の化合物は、例えば下記の方法により製造できる。

(製造法) 一般式 (IV)

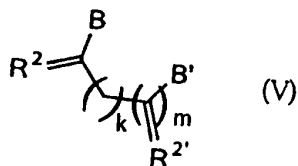


[式中、R¹ は水素原子、メチル基またはSO₂ R³ を示し、R³ は低級アルキル基またはNR⁴ R^{4'} を示し、R⁴ およびR^{4'} は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁵ は水素原子

あるいは低級アルキル基を示す。Yは、アミンの保護基を示す。A' は一般式 (II') または一般式 (III')

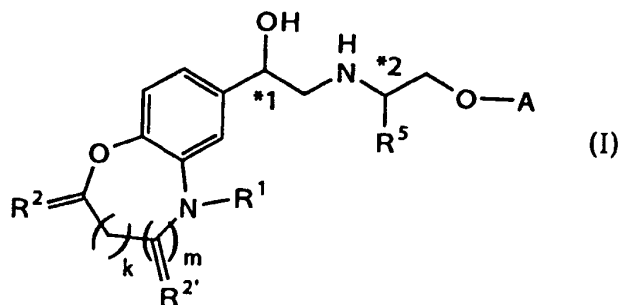


を示す。A' が一般式 (II') の場合、X₁ は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示す。X₁ が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子のとき、R^{8'} は水素原子で、R^{6'} あるいは R^{7'} のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アセチルアミノ基または保護基 C で保護された水酸基を示す。また、X₁ がメチレン基の場合は、R^{6'} および R^{7'} はいずれも水素原子で、R^{8'} は水素原子、アセチルアミノ基または保護基 C で保護された水酸基を示す。また A' が一般式 (III') の場合、n は 1 または 2 を示す。X₂ は二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子であり、n が 1 のとき、R^{6'} あるいは R^{7'} のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アセチルアミノ基または保護基 C で保護された水酸基を示す。また、n が 2 のとき、R^{7'} は水素原子で、R^{6'} は水素原子、アセチルアミノ基または保護基 C で保護された水酸基を示す。*1 は、不斉炭素原子を示し、*2 は、R⁵ が低級アルキル基である場合に、また *3 は R^{7'} がアセチルアミノ基または保護基 C で保護された水酸基である場合に不斉炭素原子を意味する。] で示される化合物と一般式 (V)



[式中、R² は O、S または H₂ を示し、R^{2'} は O または H₂ を示す。k および m は 0 または 1 を示す。B および B' は、同一かまたは異なってもよい脱離基を示す。] とを反応させ、保護基 Y、C および R^{6'}、R^{7'} または R^{8'} において

アミノ基の保護基としてアセチル基を使用している場合はアセチル基を脱保護することを特徴とする、一般式（I）



[式中、R₁、R₂、R₂'、R₅、k、m、A、*1、*2 または*3 はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] の化合物が得られる。

保護基Cは、水酸基の保護基として通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、メチル基またはベンジル基などが挙げられる。

アミンの保護基Yは通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易に脱保護できるベンジル基、置換したベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、置換したベンジルオキシカルボニル基またはトートキシカルボニル基、あるいはアセチル基またはトリフロロアセチル基などが挙げられる。

脱保護に際して、順次であっても一括して行っても良いが、好ましくは保護基C、アミノ基の保護基としてのアセチル基、アミンの保護基Yの順に行うことが挙げられる。脱保護の条件として、保護基Cとしてベンジル基を選択する場合には、パラジウムやニッケルなどの触媒を用いて、メタノールなどの溶媒中水素分解して脱保護する。あるいは保護基Cがベンジル基またはメチル基などの場合には、塩化メチレン中などの溶媒中、三臭化ホウ素などのルイス酸で処理して脱保護する。

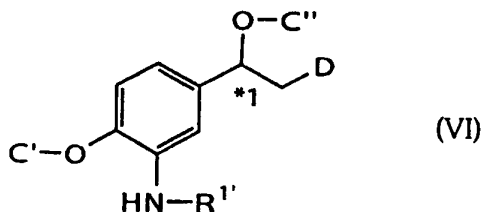
アセチル保護のアミノ基はメタノールなどの溶媒中、室温で塩酸処理するか、水またはメタノールなどの溶媒中アルカリで加熱することにより脱保護できる。アミンの保護基Yの脱保護は常法、例えばメタノールなどの溶媒中、パラジウム

ー炭素を触媒として水素分解するか、臭化水素－酢酸で処理するかまたはジオキサン中塩酸処理することにより脱保護できる。

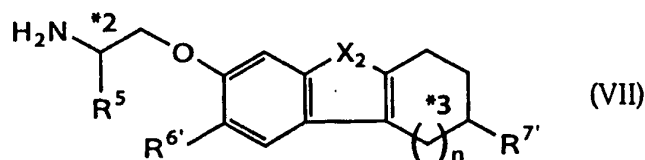
一般式 (IV) と一般式 (V) との反応は、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、アセトン、塩化メチレン等の溶媒中塩基の存在下、1乃至3当量の一般式 (V) の化合物と氷冷から溶媒の還流温度または100℃で行うことができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが挙げられ、一般式 (IV) の化合物に対して1乃至10当量用いるのが好ましい。さらには1乃至3当量用いるのがより好ましい。

一般式 (V) において、BおよびB' は同一かまたは異なってもよい脱離基であり、具体的にはハロゲン、低級アルコキシ基が挙げられる。ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基またはトートキシ基などが挙げられる。一般式 (V) の具体的な化合物としてアルキレンジハライド、例えばメチレンジブロマイド、メチレンジクロライド、エチレンジブロマイドまたはトリエチレンジブロマイドなどが挙げられる。さらに、R₂ またはR₂' がOまたはSである場合は、例えばカルボニルジイミダゾール、チオカルボニルジイミダゾール、炭酸ジエチルエステル、シュウ酸ジクロライド、シュウ酸ジエチルエステルまたはブロモ酢酸エチルエステルおよびブロモ酢酸ブロマイドなどが挙げられる。

一般式 (IV) において、A' が一般式 (II') である化合物は、本発明者らが開示した国際公開番号WO 97 25 311号に記載の方法で得られる。また、A' が一般式 (III') の化合物は、例えば下記の方法により製造できる。一般式 (VI)



〔式中、C' およびC'' は水酸基の保護基を示し、R1' はアミノ基の保護基、メチル基またはSO₂ R₃ を示す。但し、R₃ は低級アルキル基またはNR₄ R₄' を示す。R₄ およびR₄' は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。Dは臭素原子あるいはヨウ素原子を、*1 は不斉炭素原子を意味する。〕で示される化合物と一般式 (VII)



〔式中、R₅ は水素原子あるいは低級アルキル基を示し、nは1または2であり、X₂ は、二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R₆' あるいはR₇' のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アセチルアミノ基または保護基Cで保護された水酸基を示す。nが2のとき、R₇' は水素原子で、R₆' は水素原子、アセチルアミノ基または保護基Cで保護された水酸基を示す。*2 および*3 は、R₅ およびR₇' がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。〕で示される化合物とを反応させ、保護基C'、C'' およびR1' におけるアミノ基の保護基を脱保護することにより、一般式 (IV) 〔式中、R₁ は水素原子、メチル基またはSO₂ R₃ を示す。但し、R₃ は低級アルキル基またはNR₄ R₄' を示す。R₄ およびR₄' は同一かしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R₅ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。A' は一般式 (III') を示す。〕の化合物が得られる。

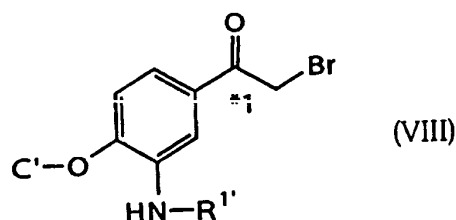
水酸基の保護基として、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、C' はベンジル基またはトープチルジメチルシリル基など、C'' はトリエチルシリル基などが挙げられる。これらの水酸基の保護基の導入に際しては公知の方法が用いられるが、例

例えば、ベンジル基の導入においては、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、炭酸カリウム存在下1乃至2倍モルのベンジルブロマイドと1.1倍モルのヨウ化ナトリウムを加え、室温で反応させる。また、トリエチルシリル基の導入は、ピリジンなどの溶媒中、1.2乃至2倍モルのトリエチルシリルクロライドなどのシリル化剤と0℃から30℃で、1乃至3時間反応させる方法が例示される。

R1'におけるアミノ基の保護基としては、通常アニリンの保護基として使用されるものであれば、特に限定されないが、その中でもアセチル基が好ましい。アセチル化の方法としては、ピリジンなどの溶媒中無水酢酸との反応が例示される。一般式(VI)と一般式(VII)のアミンとのカップリング反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシドなどの極性溶媒中、一般式(VI)のハロゲン化物に対して、一般式(VII)のアミンを1乃至1.5倍モル使用し、プロトンのトラップ剤として、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下、室温から90℃で、好ましくは60℃で5乃至10時間加熱する。

脱保護に際して、順次であっても一括して行っても良いが、好ましくはC''、R1'におけるアミノ基の保護基、C'の順に行うことが挙げられる。脱保護の条件として、保護基C'のベンジル基は、パラジウムやニッケルなどの触媒を用いて、メタノールなどの溶媒中水素分解して脱保護する。あるいは塩化メチレンなどの溶媒中で、三臭化ホウ素などのルイス酸で処理して脱保護する。また、保護基C''のトリエチルシリル基などは、テトラヒドロフラン中酢酸と3乃至5倍モルのテトラブチルアンモニウムフロリドを加え、室温で30分乃至5時間処理することにより脱保護できる。R1'におけるアミノ基の保護基、例えばアセチル基の場合は、メタノールなどの溶媒中室温で塩酸処理するか、水またはメタノールなどの溶媒中アルカリで加熱することにより脱保護できる。

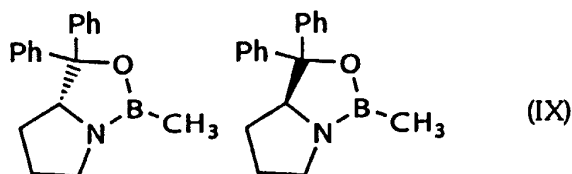
一般式(VI)で示される化合物は、一般式(VIII)



[式中、 $R1'$ および C' は前記とそれぞれ同じ意味を表す。] で示される化合物を下記の方法等により還元し、置換基 D をヨウ素原子とする場合は、臭素原子をヨウ素置換し、次いで、水酸基を保護して得られる。

即ち、一般式 (VIII) で示される化合物の還元は、一般式 (VI) で示される化合物の水酸基の立体 (*1) がラセミの場合は、ボランなどの還元剤を使用することにより得られる。

また、一般式 (VI) における *1 に関して、 R または S の光学異性体を得ようとする場合には、一般式 (IX)



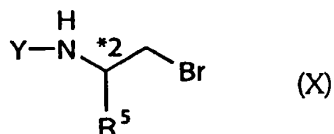
などのキラル補助剤を用いて行えばよい。即ち、一般式 (VIII) で示される化合物を前記のキラル補助剤の存在下、ボランで還元することにより得られる。上記の還元反応は、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うことが好ましい。これらのキラル補助剤の調製およびその反応は文献 (コーリー (E. J. Corey) ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 56 巻、442 頁、1991 年) に従って行えばよい。

一般式 (VIII) で示される化合物を還元後、臭素原子 (ブロム体) からヨウ素原子への置換が必要とされる場合には、上述の還元して得られた化合物をさらにアセトンなどの溶媒中、ブロム体に対して 3 乃至 10 倍モルのヨウ化ナトリウムなどのヨウ素化剤と還流温度で 1 乃至 3 時間加熱する方法が例示される。

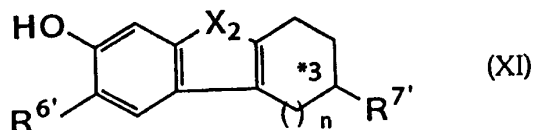
その後、さらに前述の水酸基の保護の方法により、水酸基をトリエチルシリル基などの保護基で保護することにより、一般式 (VI) の化合物を得ることができる。

一般式 (VIII) で示される化合物は公知であり、文献（例えば、ラーセン (A. A. Larsen) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) 1967年、10巻、462頁あるいはカイザー (C. Kaiser) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) 1974年、17巻、49頁) に記載の方法にしたがって合成できる。

一方、一般式 (VII) の化合物は、一般式 (X)



[式中、Yはアミンの保護基を意味し、R5 および*2 は前記とそれぞれ同じ意味を示す。] で示される化合物と一般式 (XI)



[式中、n、X2、R6' およびR7' は前記とそれぞれ同じ意味を示す。] で示される化合物とを反応させ、アミンの保護基Yを脱保護することにより得られる。Yはアミンの保護基であり、前述した保護基が挙げられ、同様の方法で脱保護を行うことができる。

一般式 (X) と一般式 (XI) との反応は、有機溶媒中、通常塩基存在下室温から選択した溶媒の還流温度までの間で行うことが例示される。溶媒としてジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジグリム、テトラ

ヒドロフランが挙げられ、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどを一般式 (XI) に対して1及至10倍モル使用することが好ましい。

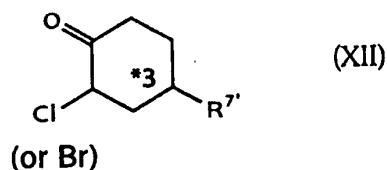
反応が遅いときは、ブルテイン ケミカル ソサエティー ジャパン 1982年、55巻、2504頁 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1982, 55, 2504) に記載の方法に従って、あるいはその改良法を用いて、さらにアミンの保護基Yを脱保護することにより一般式 (VII) の化合物を合成することができる。一例として、ジメチルホルムアミドあるいはアセトニトリル中、アルコールに対して一般式 (X) の化合物を2及至5倍モル、40%フッ化カリウム-アルミナを5及至10倍モル、改良法としては、さらにヨウ化カリウムを0.1及至0.5当量加え、室温から90℃で反応させる。

一般式 (X) の化合物は、市販品のR5、*2を有するアミノアルコールをまず、保護基Yでアミンを保護し、次に水酸基を常法によりブROM化して合成できる。また、容易に入取可能なアミノブROM体があれば、保護基Yでアミンを保護して得られる。一例として、市販の2-ブROMエチルアミン・HBr塩の塩化メチレン中トリエチルアミンの存在下、ベンジルオキシカルボニルと氷冷下反応させることが例示される。

一般式 (XI) の化合物において、R6' およびR7' が水素原子の場合、nが1のときは既知である。すなわち、X2 が二級窒素原子である2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロカルバゾールは、特開昭61-57555号公報に記載の方法で製造できる。X2 が酸素原子である3-ヒドロキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフランは、DT2113455号および文献 (Erdtman, H. et al, Acta Chem. Scand., 15, p1761 (1961)) に記載の方法で製造できる。また、X2 が硫黄原子である3-ヒドロキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェンはDT2113455号に記載の方法で製造できる。nが2のときは、上記特許、文献に記載

の方法に準じて製造できる。

また、一般式 (XI) の化合物において、 n が 1 で、 $R6'$ が水素原子、 $R7'$ がアセチルアミノ基または保護基 C で保護された水酸基である場合、 $X2$ が二級窒素原子であるときは US P 3, 9 5 9, 3 0 9 号明細書に記載の方法に準じて製造できる。 $X2$ が酸素原子または硫黄原子のときは、常法により製造できる一般式 (XII)

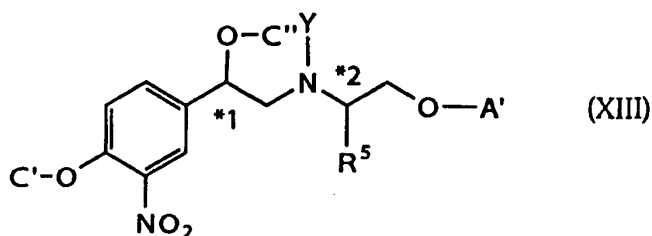


($R7'$ 、*3 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。) の化合物を用いて、上記特許、文献に記載の方法に準じて製造できる。

また、一般式 (XI) の化合物において、 $R7'$ が水素原子で、 $R6'$ がアセチルアミノ基または保護基 C で保護された水酸基の場合は次のような方法で製造できる。例えば、既知の 2-ヒドロキシー-5, 6, 7, 8-テトラヒドロカルバゾールの水酸基をベンジル化した後に、ニトロ化 (置換基 $R6'$ の位置に導入) し、引き続き還元しアミノ基とする。アミノ基をアセチル化するか、あるいはジアゾ化し、水酸基を導入して、水酸基の保護基 C で保護し、ベンジル基を脱保護して、一般式 (XI) の化合物が得られる。

ニトロ化は、化学文献に記載された常法が用いられるが、一例としてベンジル保護した化合物を酢酸中、当量の希釈した発煙硝酸を用いて、室温から 60℃で行うことが例示される。さらにニトロ基の還元反応は、通常使用される方法、たとえばメタノールなどの溶媒中、酸化白金の触媒存在下、室温で水素化するかあるいは鉄粉または 2 価のスズ存在下、塩酸を用いて、室温から還流温度で還元する。生成したアミンを塩化メチレンなどの溶媒中アセチルクロリドで 0℃から室温でアセチル化するか、あるいはアミンを亜硝酸ナトリウムなどでジアゾ化し、生成したジアゾニウム塩を酸性水溶液中で熱分解させて、水酸基を導入し、前

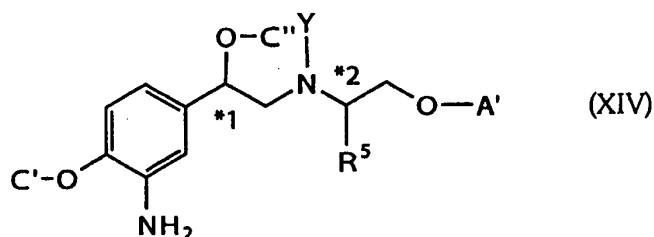
述した水酸基の保護法により保護基Cで保護し、最後にベンジル基を脱保護する。
また、さらに別法として、一般式 (XIII)



[式中、A' は一般式 (III') を示し、Yはアミンの保護基を意味する。C'、C''、R5、*1 または*2 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で示される化合物を重要な合成中間体として用いて、一般式(IV)を得る方法が挙げられる。

なお、一般式(XIII)で示される化合物を製造するに当たっては、前記の一般式 (IV) (NHR1' がニトロ基を意味する。) と一般式 (VII) とをカップリング反応させ、その反応の生成物のアミンを保護することにより調整し得る。一般式 (XIII)におけるアミンの保護基Yは、前述のアミンの保護基Yと同様であり、その導入、脱保護も同様に行うことができる。

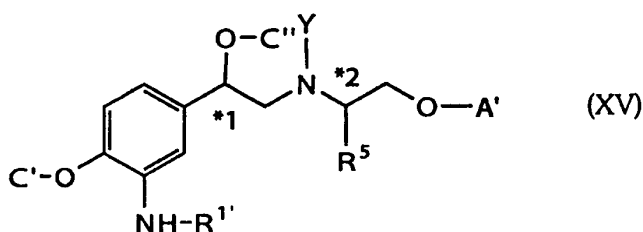
一般式 (XIII) で示される化合物を合成中間体として用いて、一般式 (IV) を得る方法としては、例えば、以下の方法が例示される。すなわち、先ず、一般式 (XIII) で示される化合物を還元して (即ちその化合物のニトロ基を還元)、一般式 (XIV)



[式中、A' は一般式 (III') を示し、Yはアミンの保護基を意味する。C'、C''、R5、*1 または*2 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で示される化合物を得る。

この還元反応は、例えば、メタノールなどの溶媒中、酸化白金の触媒存在下で水素化するか、あるいは鉄粉または2価のスズ存在下、塩酸を用いた系などで行うことができる。

次いで、R1における置換基とするには、一般式(XIV)で示される化合物を、文献(カイザー(C. Kaiser)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 1974年、17巻、49頁)に記載の方法を用いてアミン(アニリン)のスルホン化を実施することによって、一般式(XV)



[式中、A' は一般式(III')を示し、Y、C'、C''、R1'、R5、*1 または*2 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で示される化合物を調製し、水酸基の保護基C' およびC''を前述した脱保護の方法により脱保護し、一般式(IV)で示される化合物が得られる。

スルホン化は、一般式(XIV)の化合物のピリジンなどの溶媒中、R3で置換されたスルホン酸クロリドを氷冷から室温で反応させる例が挙げられる。

本発明に記載の種々の化合物は、必要により精製してもよく、通常公知の各種のクロマトグラフィー(カラム、フラッシュカラム、薄層、高速液体)を用いて、例えば本明細書のRf値等を指標として実施することができる。

前述の通り、一般式(I)の化合物は、最大8つの異なる異性体として存在し得る。しかし、本発明に使用する原料である一般式(VI)により、純粹異性体およびラセミ混合物の双方を与え得る。上記で説明した反応は、関与する立体化学を変化させるものではない。

4種または2種の異性体の混合物が得られた場合には、樟脳スルホン酸、マ

ンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩として分別晶析などの適当な方法により分離できる。分別晶析は、適当な溶媒、好ましくは低級アルカノール（例えば、エタノール、イソプロパノールおよびその混合物）を使用して行うことができる。光学活性の異性体に分離精製することにより、より高活性の異性体のみを使用する為に効果の向上あるいは副作用の解離などが可能であり、医薬として好ましい。

本発明における一般式（I）の化合物の塩には、公知の塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸二水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩や、あるいは樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩が含まれるが、医薬的に許容される塩が特に好ましい。

一般式（I）の化合物からその塩となす場合には、一般式（I）の化合物をメタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、当量もしくは数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸成分としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硫酸水素、リン酸二水素、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸などの医薬的に許容される鉱酸または有機酸を挙げることができる。

本発明の複素環化合物およびその薬学的に許容される塩は、毒性が認められず、また心拍数を上昇させるという副作用も生ずる可能性が少なく、医薬として有用であって、 $\beta 3$ 作動活性を有し、かつヒト小腸上皮の膜透過性に優れることから有意な血中濃度を示すことが期待され、ひいては $\beta 3$ 関連疾患の治療および予防に極めて有効と予測される。 $\beta 3$ 関連疾患は、 $\beta 3$ アドレナリンレセプターにより媒介される作動活性により改善され得る疾患の総称であり、例えば、糖尿病、肥満、高脂血症、消化器系疾患（好ましくは消化器系の異常運動または潰瘍）、うつ病が挙げられる。特に本発明では、糖尿病、肥満、および高脂血症が好ましい例として挙げられる。

本発明の医薬を製造するに当たっては、有効量の一般式（I）で示される複

素環化合物またはその塩に、必要により薬学的に許容される担体を添加して医薬組成物となすことが好ましい。薬学的に許容される担体としては賦形剤、カルボキシメチルセルロースなどの結合剤、崩壊剤、滑沢剤、添加剤などが例示される。本発明化合物をヒトに投与する際は、錠剤、粉末、顆粒、カプセル、糖衣錠、液剤、シロップ剤等の形で経口投与することができる。その他に注射剤等の非経口投与も可能である。その投与量は、患者の年齢、体重、症状の度合いによっても変わるが、一般には成人1日あたり、0.01～2000mgを1回または数回に分けて投与される。投与期間は、数週間及至数ヶ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により、1日投与量、投与期間ともに増減することができる。

実施例

以下の実施例により、本発明をさらに説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Precoated silica gel 60 F254 (MERCK社製) を使用した。クロロホルム：メタノール (100：1～4：1) または、酢酸エチル：n-ヘキサン (100：0～1：10) により展開後、UV (254nm) 照射、ニンヒドリンによる呈色により確認した。TLCのR_f値は、遊離アミンの値を示す。

有機溶媒を乾燥とは、無水硫酸マグネシウム或いは無水硫酸ナトリウムを使用した。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル (Wako-gel C-200：和光純薬工業社製) を使用し、フラッシュカラムクロマトグラフィーは、silica gel 60 (230～400メッシュ；MERCK社製) を使用した。分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) は、Precoated silica gel 60 F254 20×20cm 2mm (MERCK社製) を使用した。溶出はクロロホルム：メタノール=1：1で実施した。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定には、Gemini-300 (FT-NMR, Varian社製) を用いて測定した。溶媒は特記しない限り重クロ

ロホルムを用い、化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として用い、 δ (ppm) で、また結合定数は J (Hz) で示した。更にマスペクトル (MS) は JEOL-JMS-SX102 を用い、高速電子衝突マスペクトラム (FAB-MS) により測定した。データは第1表に示した。

実施例 1

(±)-5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-(メチルスルホニル)-3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン・D-酒石酸塩

A. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド (中間体1) の合成

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド (290 mg、国際公開番号 WO 97/25311 号に記載の方法に従い調製) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室温攪拌下に炭酸カリウム (88 mg、関東化学社製) 及びベンジルブロミド (108.8 mg、和光純薬工業社製) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (2回)、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧下に溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 1:99 ~ 2:98) により精製し標記化合物 (149.8 mg) を得た。R_f: 0.22 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1)。

B. (±)-5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-(メチルスルホニル)-3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン (中間体2) の合成

中間体1 (134.1 mg) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、室

温撪拌下に 1、1' - カルボニルジイミダゾール (39.9 mg、東京化成社製) を加え、室温で 10 分間撪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧下に溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2 ~ 1 : 1) で精製し標記化合物 (109 mg) を得た。R_f : 0.48 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1)。

C. (±) - 5 - [2 - [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 3 - ヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン・D - 酒石酸塩の合成

中間体 2 (109 mg) の脱水テトラヒドロフラン (5 ml、関東化学社製) 溶液に、アルゴン雰囲気下 D - 酒石酸 (28.5 mg、東京化成社製) を加え室温で完溶するまで撪拌した。これに 20 % 水酸化パラジウム / 活性炭 (50 % 含水) (20 mg、アルドリッチ社製) を加え、水素置換後に室温で 19 時間撪拌した。反応混合物に脱水エタノール (15 ml、関東化学社製) を加え沈殿物を溶解後ろ過により触媒を除去した。ろ液を減圧下に溶媒留去し標記化合物 (104.1 mg) を得た。R_f : 0.51 (メタノール : クロロホルム = 1 : 7)。

実施例 2

(R) - 6 - [2 - [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン

A. (R) - N - [5 - [2 - [ベンジル [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド (中間体 3) の合成

実施例 1 工程 A に記載の手順に従い、(R) - N - [5 - [2 - [2 - (9H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル]

－2－ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド (40 g、国際公開番号WO 97/25311号に記載の方法に従い調製)、炭酸カリウム (18.3 g) およびベンジルブロミド (11.3 g) から標記化合物 (31.2 g) を得た。Rf : 0.22 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)。

保持時間 : 31.2分 (S体29.1分)、分析条件 : カラム : キラルセル OJ-R (2本) (ダイセル社製) ; 移動相 : 0.5M NaClO4 / CH3CN = 40 / 60 ; 流速 : 0.5 ml / 分 ; 検出波長 : 254 nm ; 温度 : 40 °C

B. (R)－6－[2－[ベンジル[2－(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]－1-ヒドロキシエチル]－4－(メチルスルホニル)－2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン (中間体4) の合成

中間体3 (439 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、室温攪拌下炭酸カリウム (122.3 mg) および1,2-ジブロモエタン (166.2 mg、東京化成社製) をこの順に加え、60 °Cで40分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (2回)、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧下に溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製し標記化合物 (215.6 mg) を得た。Rf : 0.74 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9)。

C. (R)－6－[2－[2－(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]－1-ヒドロキシエチル]－4－(メチルスルホニル)－2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン・D-酒石酸塩の合成

中間体4 (215 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml)、メタノール (5 ml) 混合溶媒溶液に、アルゴン雰囲気下20%水酸化パラジウム/活性炭 (50%含水) (40 mg) を加え、水素置換後に室温で23時間攪拌した。反応混合物にメタノール (10 ml) を加え、沈殿物を溶解後ろ過により触媒を除去し

た。ろ液を減圧下に溶媒留去した。残渣をテトラヒドロフラン（15 ml）、メタノール（15 ml）混合溶媒に溶解し、D-酒石酸（56 mg）を加え完溶後溶媒を留去し標記化合物（226 mg）を得た。R_f : 0.19（メタノール：クロロホルム=1：9）。

実施例 3

(R) - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール・D-酒石酸塩

A. (R) - 5 - [2 - [ベンジル [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール（中間体 5）の合成

実施例 2 工程 B に記載の手順に従い、中間体 3（1.09 g）、炭酸カリウム（304.1 mg）及びジブロモメタン（382.5 mg、ナカライテスク社製）から標記化合物（626.3 mg）を得た。R_f : 0.68（メタノール：クロロホルム=1：9）。

B. (R) - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール・D-酒石酸塩の合成

実施例 2 工程 C に記載の手順に従い、中間体 5（611.6 mg）、20% 水酸化パラジウム／活性炭（50% 含水）（40 mg）及び D-酒石酸（156.1 mg）から標記化合物（643.3 mg）を得た。R_f : 0.24（メタノール：クロロホルム=1：9）。

実施例 4

(R) - 7 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルア

ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 H, 3 H,
4 H - ベンゾ [b] 1, 4 - オキサゼピン

A. (R) - 7 - [2 - [ベンジル [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 H, 3 H, 4 H - ベンゾ [b] 1, 4 - オキサゼピン (中間体 6) の合成

実施例 2 工程 B に記載の手順に従い、中間体 3 (600 mg)、炭酸カリウム (167.2 mg) 及び 1, 3 - ジブプロモプロパン (244.6 mg、ナカライテスク社製) から標記化合物 (64.3 mg) を得た。R_f: 0.78 (メタノール: クロロホルム = 1:10)。

B. (R) - 7 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 H, 3 H, 4 H - ベンゾ [b] 1, 4 - オキサゼピンの合成

中間体 6 (64.3 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml)、メタノール (24 ml) 混合溶媒に、アルゴン雰囲気下に 20% 水酸化パラジウム/活性炭 (50% 含水) (30.3 mg) を加え、水素置換後に室温で 15 時間攪拌した。反応混合物をろ過により触媒を除去し、ろ液を減圧下溶媒留去することにより標記化合物 (48.7 mg) を得た。R_f: 0.25 (メタノール: クロロホルム = 1:10)。

実施例 5

3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - ヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン・D - 酒石酸塩

A. (±) - N' - [5 - [2 - [ベンジル [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N、N - ジメチルスルファミド (中間体 7) の合成

(±) -N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] -N、N-ジメチルスルファミド (241 mg, 国際公開番号WO 97/25311号に記載の方法に従い調製) の脱水ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、無水炭酸カリウム (68.7 mg、関東化学社製) 及びベンジルブロミド (85.0 mg、和光純薬工業社製) を順次加え、中間体1の合成法に準じて反応・処理した。粗精製物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60N、関東化学社製; メタノール: クロロホルム = 0:100 ~ 1:99) で精製し、標記化合物 (155.0 mg) を得た。Rf: 0.42 (メタノール: クロロホルム = 1:9)

B. 3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [ベンジル [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン (中間体8) の合成

中間体2の製造法に準じて中間体7 (136.0 mg) を1, 1'-カルボニルジイミダゾール (22.6 mg、東京化成社製) と反応させ、反応混合物を同様に処理・精製することにより標記化合物 (136.9 mg) を得た。Rf: 0.36 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1)

C. 3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン・D-酒石酸塩の合成

実施例1の工程Cに準じて、中間体8 (136.0 mg) 及びD-酒石酸 (34.0 mg、東京化成社製) を脱水テトラヒドロフラン (6.6 ml) に溶解し、20%水酸化パラジウム/活性炭 (22.6 mg、50%含水晶: N. E. CHEMCAT社製) を用いて1気圧水素雰囲気下、22時間室温にて水素化分解反応に付した。触媒を濾別して得られた粗精製物 (206 mg) を酢酸エチル/n-ヘキサン (15 ml、1:1) から晶析して標記化合物 (130.3 mg)

g)を得た。Rf: 0.29 (メタノール:クロロホルム=1:7)

実施例 6

(R) - [[6 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン) - 4-イル] スルホニル] ジメチルアミン

A. (R) - N' - [5 - [2 - [ベンジル [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド (中間体 9) の合成

実施例 5 工程 A (中間体 7 の合成) と同様に、(R) - N' - [5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] - N, N-ジメチルスルファミド (4.04 g、国際公開番号 WO 97/25311 号に記載の方法に従い調製) の脱水ジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に、無水炭酸カリウム (1.12 g、関東化学社製) 及びベンジルブロミド (1.38 g、和光純薬工業社製) を順次加え、中間体 1 の合成法に準じて反応・処理した。粗精製物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 N、関東化学社製; メタノール:クロロホルム=0:100~1:100) で精製し、標記化合物 (3.545 g) を得た。Rf: 0.42 (メタノール:クロロホルム=1:9)

保持時間: R 体: 38.9 分 (S 体: 35.2 分), 分析条件: カラム: キラルセル OJ-R を 2 本 (ダイセル社製); 移動相: 0.5 M NaClO₄ / CH₃CN=40/60; 流速: 0.5 ml/分; 検出波長: 254 nm; 温度: 40°C

B. (R) - [[6 - [2 - [ベンジル [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン) - 4-イル] スルホニル] ジメチルアミン (中間体 1

0) の合成

実施例 2 工程 B の方法に準じて、中間体 9 (300 mg) の脱水ジメチルホルムアミド (2.61 ml) 溶液に、無水炭酸カリウム (270 mg、関東化学社製) と 1, 2-ジブromoエタン (366.3 mg、東京化成社製) を室温にて順次加え、60℃にて攪拌した。18 時間後、酢酸エチル (100 ml) で希釈し、水 (100 ml) で 3 回洗浄し、次いで飽和食塩水 (100 ml) で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に溶媒留去した。残渣をクロロホルム (10 ml) に溶解後再び溶媒留去して標記化合物 (380 mg) を得た。Rf : 0.72 (メタノール : クロロホルム = 1 : 20)

C. (R) - [[6 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン) - 4-イル] スルホニル] ジメチルアミンの合成

実施例 2 工程 C 記載の方法に準じて、中間体 10 (330 mg) を脱水テトラヒドロフラン (17 ml) - メタノール (17 ml) 混合溶媒に溶解し、20% 水酸化パラジウム / 活性炭 (55 mg、50% 含水晶; N. E. CHEMCAT 社製) を触媒として、1 気圧水素雰囲気中、室温にて水素化分解した。13 時間後触媒 (50 mg) を追添加し、更に 7.5 時間反応させた。触媒を濾別してテトラヒドロフラン-エタノール (20 ml、1 : 4) で洗浄し、合わせた濾液と洗液を減圧下濃縮乾固した。残渣をエタノール (4 ml) 中で碎いて析出物を濾取し、エタノール (4 ml) で洗浄後 35℃にて減圧下 14 時間乾燥して標記化合物 (212.3 mg、フリー体) を得た。Rf : 0.11 (メタノール : クロロホルム = 1 : 20)

実施例 7

(R) - 3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル]

－ 3 ヒドロベンゾオキサゾール－ 2－オン・塩酸塩

A. (R)－N'－[5－[2－[t－ブトキシカルボニル[2－(9H－カルバゾール－2－イルオキシ)エチル]アミノ]－1－(トリエチルシリルオキシ)エチル]－2－ベンジルオキシフェニル]－N、N－ジメチルスルファミド(中間体11)の合成

(R)－N'－[5－[2－[2－(9H－カルバゾール－2－イルオキシ)エチルアミノ]－1－(トリエチルシリルオキシ)エチル]－2－ベンジルオキシフェニル]－N、N－ジメチルスルファミド(3.20g、国際公開番号WO 97/25311号に記載の方法で合成)の塩化メチレン(30ml)溶液に、二炭酸ジ－t－ブチル(2.53g、ペプチド研社製)の塩化メチレン(20ml)溶液を室温に加え、5時間攪拌した。反応混合物を水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後減圧下に溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：7～1：4)で精製し標記化合物(3.61g)を得た。Rf：0.66(酢酸エチル：n－ヘキサン＝1：1)

B. (R)－N'－[5－[2－[t－ブトキシカルボニル[2－(9H－カルバゾール－2－イルオキシ)エチル]アミノ]－1－ヒドロキシエチル]－2－ベンジルオキシフェニル]－N、N－ジメチルスルファミド(中間体12)の合成

中間体11(2.89g)を脱水テトラヒドロフラン(49ml)に溶解し、室温にて酢酸(924.2mg、関東化学社製)及びテトラブチルアンモニウムフロリド／テトラヒドロフラン(1M溶液、9.2ml、東京化成社製)を順次加え、1時間攪拌した。テトラブチルアンモニウムフロリド／テトラヒドロフラン(1M溶液、5.0ml)を追添加し、更に40分間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水(500ml)で希釈後酢酸エチル(500ml)で抽出し、分取した有機層を飽和食塩水(500ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に溶媒留去して粗精製物(3.

1.8 g)を得た。これをシリカゲル60N(150 g、球状・中性、関東化学社製)を用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル:n-ヘキサン(1:1)溶出画分より標記化合物(2.63 g)を得た。Rf:0.38(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

C. (R)-N'-[5-[2-[t-ブトキシカルボニル[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド(中間体13)の合成

中間体12(846 mg)を脱水テトラヒドロフラン(41 ml)-メタノール(41 ml)混合溶媒に溶解し、20%水酸化パラジウム/活性炭(500 mg、50%含水晶、N. E. CHEMCAT社製)を触媒として、1気圧水素雰囲気下室温にて14時間水素化分解反応に付した。触媒を濾別し濾液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣(約750 mg)をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60N:50 g、球状・中性、関東化学社製)にて精製し、酢酸エチル:n-ヘキサン(2:1)溶出画分より標記化合物(324.5 mg)を得た。Rf:0.25(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)

D. (R)-3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-5-[2-[t-ブトキシカルボニル[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン(中間体14)の合成

実施例1工程B記載の方法(中間体2の合成)に準じて、中間体13(585 mg)を脱水ジメチルアセタミド(13 ml)に溶解し、室温にて1, 1'-カルボニルジイミダゾール(163 mg、東京化成社製)及びトリエチルアミン(10.1 mg、和光純薬工業社製)を順次加えアルゴン雰囲気下101時間攪拌した。反応混合物を半飽和硫酸銅(II)水溶液(220 ml)で希釈し、酢酸エチル:n-ヘプタン(300 ml、2:1)混合溶媒で抽出し、水(100 ml)

1) 次いで飽和食塩水 (75 ml) で順次洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 N、35 g、関東化学社製) に付し、酢酸エチル溶出画分より標記化合物 (567, 3 mg) を得た。R_f: 0.50 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 2)

E. (R) - 3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン・塩酸塩の合成

中間体 14 (567, 3 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に室温にて 4 規定塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (30 ml、アルドリッチ社製) を加え、密栓して 9 時間攪拌した。攪拌下にジエチルエーテル (250 ml) で希釈し 30 分間そのまま攪拌した。攪拌停止後沈降してきた析出物を濾取し、ジエチルエーテル (150 ml) で洗浄し、45℃にて 21 時間減圧乾燥して標記化合物 (508, 8 mg) を得た。R_f: 0.48 (メタノール: クロロホルム = 1: 7)

保持時間: R 体: 9.3 分 (S 体: 7.7 分), 分析条件: カラム: キラルセル OJ-R (ダイセル社製); 移動相: 0.5 M NaClO₄ / CH₃CN = 50 / 50; 流速: 0.5 ml / 分; 検出波長: 254 nm; 温度: 40℃

実施例 8

(R) - 3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-チオン・塩酸塩

A. (R) - 3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [t-ブトキシカルボニル [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-チオン (中間

体15)の合成

実施例7工程D(中間体14の合成)に記載の方法と同様に、中間体13(394mg)の脱水ジメチルアセタミド(8.8ml)溶液に、氷冷下1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(123.8mg、FLUKA社製)を加え、同温にて9時間撹拌した。反応混合物を半飽和硫酸銅(II)水溶液(200ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml)で抽出し、水(100ml)次いで飽和食塩水(100ml)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60N、25g、関東化学社製)に付し、酢酸エチル溶出画分より標記化合物(433mg)を得た。Rf:0.35(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

B. (R)-3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-チオン・塩酸塩の合成

実施例7工程Eと同様に中間体15(430mg)のテトラヒドロフラン(7ml)溶液に、室温にて4規定塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(21ml、アルドリッチ社製)を加え密栓して14.5時間撹拌した。撹拌下にジエチルエーテル(80ml)で希釈し30分間そのまま撹拌した。撹拌停止後沈降してきた析出物を濾取し、ジエチルエーテル(150ml)で洗浄し、40℃にて8時間減圧乾燥し、次いで室温にて19.5時間減圧乾燥して標記化合物(343.0mg)を得た。Rf:0.45(メタノール:クロロホルム=1:7)

実施例9

(R)-5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-3-(メチルスルホニル)-3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン・塩酸塩

A. (R)-N-[5-[2-[t-ブトキシカルボニル[2-(9H-カルバ

ゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1-(トリエチルシリルオキシ) エチル] -2-(ベンジルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド (中間体 16) の合成

国際公開番号 WO 97/25311 号に記載の、(R)-N-[5-[2-[ベンジルオキシカルボニル [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1-(トリエチルシリルオキシ) エチル] -2-(ベンジルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミドの合成法に準じて、(R)-N, N-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] - [2-(トリエチルシリルオキシ) -2-[3-ニトロ-4-(ベンジルオキシ) フェニル]] エチル] アミンから標記化合物 (3.61 g) を調製した。但し、アミノ基に保護基を導入する際、クロロギ酸ベンジルエステルを用いる代わりに、二炭酸ジ-*t*-ブチル (和光純薬工業社製) を用いた。R_f: 0.58 (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:2)

B. (R)-N-[5-[2-[*t*-ブトキシカルボニル [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド (中間体 17) の合成

中間体 16 (3.50 g) をテトラヒドロフラン (15 ml)、メタノール (15 ml) 混合溶媒に溶かし、アルゴン雰囲気下、10%パラジウム/活性炭 (1.00 g、メルク社製) を加え、系内を水素置換後室温で19時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下に溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム=1:99~5:95) で精製し標記化合物 (2.15 g) を得た。R_f: 0.33 (メタノール: クロロホルム=1:7)

C. (R)-5-[2-[*t*-ブトキシカルボニル [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1-ヒドロキシエチル] -3-(メチルスルホニル) -3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン (中間体 18) 及び

(R) - 5 - [2 - [t - ブトキシカルボニル [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - ヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン (中間体 1 9) の合成

実施例 7 工程 D 記載の方法に準じて、中間体 1 7 (1 0 0 m g) の脱水ジメチルアセタミド (2 . 3 4 m l) 溶液に室温にて 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (5 9 m g 、東京化成社製) 及びトリエチルアミン (3 6 . 4 m g 、和光純薬工業社製) を順次加え 2 0 時間攪拌した。反応混合物を攪拌下に氷 - 水混合物 (2 0 m l) に注ぎ、2 規定塩酸で pH 6 ~ 7 に調整した。さらに 1 . 2 5 時間かけて徐々に室温まで昇温させながら攪拌を続けた。析出物を濾取し、水洗後 1 . 2 時間風乾した。これを P T L C (2 枚、酢酸エチル : n - ヘキサン = 2 : 1 展開、メルク社製) で精製し、低極性化合物として標記化合物 : 中間体 1 8 (4 8 . 3 m g) と極性化合物として標記化合物 : 中間体 1 9 (1 0 . 9 m g) をそれぞれ得た。

中間体 1 8 : R f : 0 . 5 0 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2)

中間体 1 9 : R f : 0 . 3 3 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2)

D. (R) - 5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 3 - ヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン・塩酸塩の合成

実施例 7 工程 E 記載の方法と同様に、中間体 1 8 (4 8 m g) のテトラヒドロフラン (3 m l) 溶液に室温にて 4 規定塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 (2 . 1 m l 、アルドリッチ社製) を加え、密栓して 2 7 時間攪拌した。攪拌下にジエチルエーテル (5 0 m l) で希釈し 1 4 時間そのまま攪拌した。攪拌停止後沈降してきた析出物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、4 0 ° C にて 9 . 5 時間減圧乾燥して標記化合物 (3 2 . 7 m g) を得た。R f : 0 . 2 7 (メタノール : クロロホルム = 1 : 1 0)

保持時間 : R 体 : 2 0 . 9 分 (S 体 : 1 9 . 1 分) 、分析条件 : カラム : キ

ラルセル OJ-R (ダイセル社製) ; 移動相 : 0.5 M NaClO₄ / CH₃CN = 65 / 35 ; 流速 : 0.5 ml / 分 ; 検出波長 : 254 nm ; 温度 : 40 °C

実施例 10

(R) - 5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - ヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン・塩酸塩

実施例 7 工程 E 記載の方法と同様に、中間体 19 (10.9 mg) のテトラヒドロフラン (0.7 ml) 溶液に室温にて 4 規定塩化水素 / 1, 4 - ジオキサソラン溶液 (1.5 ml、アルドリッチ社製) を加え、密栓して 19 時間攪拌した。攪拌下にジエチルエーテル (70 ml) で希釈し 1.5 時間そのまま攪拌した。攪拌停止後沈降してきた析出物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、40 °C にて 9.5 時間減圧乾燥して標記化合物 (7.3 mg) を得た。R_f : 0.08 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10)

実施例 11

(R) - 6 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン・D - 酒石酸塩

A. (R) - N - [5 - [2 - [t - ブトキシカルボニル [2 - (ジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミドの合成 (中間体 20)

中間体 17 の合成と同様に、国際公開番号 WO 97 / 25311 号に記載の方法に準じて標記化合物 (326 mg) を調製した。R_f : 0.12 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1)。

B. (R) - 6 - [2 - [t - ブトキシカルボニル [2 - (ジベンゾチオフェン

－ 3 － イルオキシ) エチル] アミノ] － 1 － ヒドロキシエチル] － 4 － (メチルスルホニル) － 2, 3 － ジヒドロ － 1, 4 － ベンゾオキサジンの合成 (中間体 21)

実施例 2 工程 B に記載の手順に従い、中間体 20 (320 mg)、炭酸カリウム (231.7 mg) および 1, 2 － ジブromoエタン (315 mg) から標記化合物 (330 mg) を得た。R_f : 0.10 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)。

C. (R) － 6 － [2 － [2 － (ジベンゾチオフェン － 3 － イルオキシ) エチル アミノ] － 1 － ヒドロキシエチル] － 4 － (メチルスルホニル) － 2, 3 － ジヒドロ － 1, 4 － ベンゾオキサジン・D-酒石酸塩の合成

中間体 21 (320 mg) を 4 規定塩化水素 / 1, 4 － ジオキサン溶液 (7 ml) に溶解し室温で 2 時間攪拌した。反応混合物にエーテル (35 ml) を加え室温で 15 分間攪拌後に沈殿物をろ取した。沈殿物をカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 0 : 1 ~ 1 : 9) で精製し、標記化合物のフリー体 (176.8 mg) を得た。このフリー体と D-酒石酸 (53.2 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml)、メタノール (10 ml) に溶解後溶媒留去することにより標記化合物 (230 mg) を得た。R_f : 0.32 (メタノール : クロロホルム = 1 : 5)。

試験例 1 ヒト β 3 作動活性

ヒト β 3 作動活性は、ヒト β 3 遺伝子を p cDNA 3 (in vitro gen 社製) に挿入したものをトランスフェクトした CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞を用いて行った。ヒト β 3 遺伝子は、まず β 3 のプライマー (Krieffら J. Clin. Invest. vol. 91, p 344-349 (1993)) でヒト脂肪組織 cDNA (クローンテック社製) を用い PCR によりヒト β 3 断片を得、これをプローブとしてヒトゲノミックライブラリー (クローン

テック社製)より全長のヒト β 3遺伝子を得た。

この細胞を10%ウシ胎児血清(大日本製薬社製)、400 μ g/mlジェネチシン(Gibco BRL)、100U/mlペニシリン、100 μ g/mlストレプトマイシンを含むハムF-12培地で培養した。この細胞を6穴プレートに 5×10^5 入れ、24時間培養後、無血清のハムF-12培地で2時間放置した。化合物を最初DMSOで溶かした後、1mMイソブチルメチルキサンチン、1mMアスコルビン酸を含むハムF-12で希釈し 10^{-5} – 10^{-12} Mまで10倍希釈を行い、細胞に加えた。

30分培養後、培地を抜き取り、1N NaOHを0.5ml加え、20分放置した。1N酢酸を0.5ml加え、攪拌後遠心をし、cAMPEIAキット(ケイマン社製)でcAMPの定量を行った。実施例化合物のうち、6化合物については、後記の第2表に内活性、ED₅₀を示した。イソプロテレノールは、RBI(Research Biochemicals International)社より購入した。結果は、下記の第2表に示す通りであり、本発明の化合物は、ヒト β 3活性を有することが認められた。第2表において、*印の内活性(%)はイソプロテレノールに対する相対値である。

第2表

化合物		*内活性(%)	ED ₅₀ (nM)
イソプロテレノール		100	140
実施例	2	69	12
実施例	3	70	65
実施例	4	107	620
実施例	7	76	100
実施例	8	99	610

実施例 10

99

170

試験例2 心臓に対する作用

体重180-250gの雄性モルモットから心臓を摘出し、右心房標本を作製し、5%CO₂/95%O₂混合ガスで通気したクレブス液の入った器官浴槽にセットした。本発明の実施例化合物は、クレブス液中に添加した。自動能は、ポリグラフ（日本光電 MR-6000）に接続した等尺性トランスデューサー（日本光電 TB-611T）を用いて測定した。本発明の実施例化合物のED₅₀は、β3のED₅₀のそれに比べて高く、これらの化合物は、選択的であり、心拍数を上昇させることが極めて少なく、副作用が少ないことが期待された。

試験例3 ヒト小腸上皮での透過性

薬物のヒトでの経口吸収率を予測する実験として文献（P. Artursson, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 8, p305-330 (1991)）に準じてヒト小腸上皮のモデルを作製して以下の通り測定した。Caco-2細胞は、ヒト結腸腺ガン（human colon adenocarcinoma）であるが培養すると自発的に分化し、小腸上皮細胞のような微絨毛を持つ極性のある単層の細胞層を形成し、形成した膜には、タイトジャンクション（tight junction）の存在が確認されている。したがって、ヒト小腸上皮のモデル系として利用することができ、ヒトにおける経口投与時の膜を介した薬物の透過を評価する最もシンプルな系であると考えられる。具体的な実験方法は以下の通りである。

1. Caco-2細胞の培養

Caco-2 (Colon, adenocarcinoma, Human)

細胞はATCC (American Type Culture Collection) より購入し、文献 (P. Arturssonら、Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 175, No. 3, 880-885, 1991) に従って、10%ウシ胎児血清 (Gibco BRL) を含むDMEM (Dulbecco's modified Eagle medium) を用いてFALCON T-25あるいはT-75のカルチャーフラスコ上で継代培養した。細胞がコンフルエントに達する前にDMEMを除去後、PBS (phosphate buffered saline, pH7.2, Ca, Mg free (Gibco BRL)) で洗浄しトリプシン/EDTA処理により細胞を剥がし、回収した。

細胞は遠心 (1000 rpm, 5min) 後、DMEMに再懸濁し 4.4×10^5 cells/ml に調製した。その細胞をcollagen-coated membrane filter (3 μ m pores, 0.33 cm² growth area) を有するTranswell cell culture chamber (Costar社製) に0.15 ml/well (2×10^5 cells/cm², 24well) で播種した。播種後DMEMを1日おきに交換し18~25日間培養後、膜抵抗値が200 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ 以上のものを薬物の透過実験に使用した。

2. 薬物透過実験

Transwellのカップ側及び基底側のDMEMを除去後、透過試験用緩衝液 (HBSS (Hanks Balanced Salt Solution, Gibco BRL), 25mM glucose及び0.05% Tween 80を含む10mM HEPES pH7.4 (同仁化学研究所製) あるいは10mM MES pH6.5 (同仁化学研究所製)) で置換した。カップ側 (0.15 ml) はpH6.5、基底側 (0.8 ml) はpH7.4に保持し

37℃、10分間pre-incubation後、カップ側を薬物（20～40 μM）を含む緩衝液（pH 6.5）に置換した。37℃でさらにインキュベーションし基底側に透過される薬物の定量のため経時的に80 μlずつ基底側緩衝液を採取した。

経時的にサンプリングされた基底側緩衝液中の薬物の量を時間により除して、単位時間（秒）当たりの透過薬物量を算出した。該単位時間（秒）当たりの透過薬物量を添加薬物濃度及び膜表面積で除し、透過係数（P_{app}）を算出した。すなわち、透過係数（P_{app}）は以下の通りである。

$$P_{app} = \frac{dQ}{dt} \times \frac{1}{C_o \times A}$$

（式中、dQ/dt：単位時間当たり（秒）の透過薬物量；A：膜表面積；C_o：添加薬物濃度）

なお、薬物の定量はLC/MSあるいはHPLC（蛍光検出）で行った。LC/MSあるいはHPLCの条件は、以下に示す通りである。

LC/MS：

・LC条件

装置：NANOSPACE SI-1（資生堂社製）、カラム：CAPCELLPAK C18 UG（120 Å, 5 μm, 1.5 × 150 mm, 資生堂社製）、移動相：10 mM酢酸アンモニウム（pH 7.0）／アセトニトリル／混液（70／30％→30／70％のグラジエント、約30分間）、流速：100 μl/min、注入量：60 μl。

・MS条件

装置：VG QUATTRO II（ジャスコインターナショナル社製）、イオン化法：エレクトロスプレー法（ESI）、検出：各化合物の分子量+1の質量，[M+H]⁺，で分析。

HPLC（蛍光検出）

HPLC装置：LC-9A（島津製作所社製）、蛍光検出器：RF-535（島津製作所社製）、励起波長：305nm、検出波長：355nm、カラム：Inertsil C8（4.6×250mm，GLサイエンス社製）、移動相：10mM KH₂PO₄（pH4.7）／アセトニトリル混液（65／35％～50／50％のイソクラティック、約20分間）、流速：0.7ml/min、注入量：10μl。

その結果は、下記の第3表に示される通りである。対照としたアテノロール（和光純薬工業社製）は、ヒト消化管吸収率が約50％と標準的な化合物であり、実施例の化合物はそれに比べて遜色ないことより、本発明の実施例化合物は、ヒトにおいて十分経口吸収が期待できることが確認された。

第3表

化合物	透 過 係 数	
	$P_{app} \times 10^{-6} \text{ (cm/s)}$	
アテノロール	0.76	
実施例 2	0.93	
実施例 3	1.03	
実施例 4	1.93	
実施例 6	0.58	
実施例 7	0.78	
実施例 10	0.54	

試験例4 ラットでの経口吸収性

本件化合物を適宜の溶媒に溶かし、 10 mg/kg でSDラット（チャールスリバー）に経口投与し、投与後30分、1時間、2時間に採血し、試験例3のHPLCを用いた方法で化合物の血中濃度を調べた。

本実験の結果、投与後速やかに血中に本発明の化合物が検出された。従って、本発明の化合物は良好に経口吸収され、血中に移行することが確認された。

試験例5 ヒト $\beta 3$ を発現するトランスジェニックマウスでの薬理効果

$\beta 3$ は、種特異性があり（ストロスバーグらTrends Pharmacol. Sci. Vol. 17, p373-381 (1996)、ストロスバーグらAnnu. Rev. Pharmacol. Toxicol. Vol. 37, p421-450 (1997)）、正常マウスやラットを使って薬理試験を行うよりヒト $\beta 3$ を発現するトランスジェニックマウスでの薬理試験を行う方がより効率的である。たとえば、Itoらは、マウス $\beta 3$ をノックアウトしたマウスにヒト $\beta 3$ 遺伝子を導入し、褐色脂肪にヒト $\beta 3$ が発現するリプレイスメントマウスを作製した（ItoらDiabetes. Vol. 47, p1464-1471 (1998)）。

さらに簡便な方法として、ノックアウトマウスの代わりに、正常マウスにヒト $\beta 3$ 遺伝子を発現させることも可能である。さらには、このトランスジェニックマウスとob/ob、db/db、agoutiのような遺伝性肥満、糖尿病マウスと掛け合わせた子孫でヒト $\beta 3$ を有する肥満、糖尿病マウスを用いれば、病態に効果を示すか否かを直接確認する方法としても最適である。例えば、試験例1で使用したヒト $\beta 3$ 遺伝子上流にマウス $\beta 3$ プロモーターをつなげば、マウス $\beta 3$ の発現する臓器でヒト $\beta 3$ 遺伝子を発現させることが可能である。Hoganらの方法（A Laboratory Manual, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY）を使えば、ヒト $\beta 3$ を発現するトランスジェニックマウスを作製でき、このモデルにより本実施例化合物を評価し

、経口でヒト $\beta 3$ に作用することが確認できるであろう。

試験例 6 毒性試験

本実施例化合物は 6 週齢の雄性 d d y マウス（日本チャールスリバー社製）に 1 0 0 m g / k g 経口投与し、全例に死亡例は認められず、本発明の化合物が毒性の低いことが示された。

発明の効果

本発明化合物は新規なヒト $\beta 3$ 活性を有する化合物であって、C a c o - 2 細胞透過係数も高いことから、経口により吸収され得ることが十分に予測され、臨床において高い血中濃度が期待できる化合物と考えられる。従って、本発明化合物は、糖尿病薬、肥満薬、高脂血症薬等の $\beta 3$ 関連疾患の治療および予防に用いられる、特に経口投与に適した医薬組成物として有用である。

第1表

化合物 No.	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) : δ (ppm), J (Hz)	MS m/z
中間体 1	2.65~2.84 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.93~2.99 (1H, m), 3.01~3.17 (1H, m), 3.71 (1H, d, J=13.5), 3.96 (1H, d, J=13.5), 4.06~4.16 (2H, m), 4.61 (1H, dd, J=3.3, 10.2), 6.75 (1H, d, J=8.5), 6.82 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.91 (1H, d, J=2.2), 6.96 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 7.16~7.39 (9H, m), 7.91 (1H, d, J=8.5), 7.96 (1H, d, J=7.7), 8.26 (1H, br. s)	546 (MH ⁺)
中間体 2	2.67~2.75 (1H, m), 2.89~2.94 (1H, m), 3.00~3.20 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=13.7), 4.00 (1H, d, J=13.7), 4.11~4.16 (2H, m), 4.74 (1H, dd, J=3.8, 10.4), 6.84 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.93 (1H, d, J=2.2), 7.16~7.41 (10H, m), 7.70 (1H, d, J=1.6), 7.93 (1H, d, J=8.5), 7.97 (1H, d, J=8.5), 8.06 (1H, br. s)	572 (MH ⁺)

実施例 1	(DMSO-d ₆ ; D-酒石酸塩) : 2.90~2.97 (1H, m), 3.05~3.10 (1H, m), 3.24~3.28 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.26 (2H, t, J=5.5), 4.93 (1H, dd, J=2.7, 9.3), 6.80 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 7.00 (1H, d, J=2.2), 7.08~7.14 (1H, m), 7.26~7.34 (2H, m), 7.41~7.47 (2H, m), 7.65 (1H, d, J=1.6), 7.97~8.01 (2H, m), 11.13 (1H, br. s)	482 (MH+)
中間体 3	2.65~2.84 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.93~2.99 (1H, m), 3.01~3.17 (1H, m), 3.71 (1H, d, J=13.5), 3.96 (1H, d, J=13.5), 4.06~4.16 (2H, m), 4.61 (1H, dd, J=3.3, 10.2), 6.75 (1H, d, J=8.5), 6.82 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.91 (1H, d, J=2.2), 6.96 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 7.16~7.39 (9H, m), 7.91 (1H, d, J=8.5), 7.96 (1H, d, J=7.7), 8.26 (1H, br. s)	546 (MH+)
中間体 4	2.69~2.91 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.96~3.03 (1H, m), 3.09~3.17 (1H, m), 3.73 (1H, d, J=13.5), 3.85~3.90 (2H, m), 4.00 (1H, d,	572 (MH+)

	J-13.5), 4.09~4.15 (2H, m), 4.24~4.27 (2H, m), 4.68 (1H, dd, J=3.6, 9.9), 6.83 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.89 (1H, d, J=8.2), 6.97 (1H, d, J=2.2), 7.06 (1H, dd, J=1.9, 8.2), 7.17~7.41 (8H, m), 7.69 (1H, d, J=1.9), 7.92 (1H, d, J=8.5), 7.97 (1H, d, J=7.4), 8.17 (1H, br. s)	
実施例 2	(DMSO-d ₆ ; D-酒石酸塩): 3.00~3.21 (4H, m), 3.13 (3H, s), 3.78~3.84 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.25~4.30 (2H, m), 4.32~4.38 (2H, m), 4.88~4.94 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.95 (1H, d, J=8.5), 7.02 (1H, d, J=1.9), 7.09~7.14 (2H, m), 7.27~7.32 (1H, m), 7.42~7.45 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=1.9), 7.99~8.01 (2H, m), 11.18 (1H, br. s)	482 (MH+)
中間体 5	2.68~2.76 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.86~2.92 (1H, m), 2.97~3.17 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=13.5), 3.99 (1H, d, J=13.5), 4.11~4.16 (2H, m), 4.70 (1H, dd, J=3.3, 10.2), 5.65~5.70 (2H, m), 6.83 (1	558 (MH+)

	H, dd, J=2.2, 8.5), 6.87 (1H, d, J=8.5), 6.95 (1H, d, J=2.2), 7.12~7.44 (10H, m), 7.92 (1H, d, J=8.8), 7.97 (1H, d, J=8.0), 8.17 (1H, br. s)	
実施例 3	(DMSO-d ₆ ; D-酒石酸塩): 2.90~3.40 (4H, m), 3.00 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.27~4.36 (2H, m), 4.91 (1H, dd, J=2.5, 9.3), 5.83 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.99~7.45 (7H, m), 7.97~8.02 (2H, m), 11.17 (1H, br. s)	468 (MH+)
中間体 6	1.98~2.08 (2H, m), 2.68~3.14 (4H, m), 2.91 (3H, s), 3.60~3.84 (2H, m), 3.92~4.22 (6H, m), 4.69 (1H, dd, J=3.3, 10.4), 6.82 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.95 (1H, d, J=1.9), 7.05 (1H, d, J=8.2), 7.15~7.38 (9H, m), 7.47 (1H, d, J=1.9), 7.90 (1H, d, J=8.5), 7.95 (1H, d, J=7.7), 8.32 (1H, br. s)	586 (MH+)
実施例 4	(DMSO-d ₆): 1.98~2.08 (2H, m), 2.98~3.76 (6H, m), 3.05 (3H, s), 3.96~4.08 (2H, m), 4.36~4.44 (2H, m), 5.00~5.08 (1H, m), 6.2	496 (MH+)

	6~6.30 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 7.04 (1H, d, J=1.9), 7.09~7.16 (2H, m), 7.27~7.36 (2H, m), 7.41~7.45 (2H, m), 7.98~8.04 (2H, m), 9.14 (1H, br. s), 11.23 (1H, br. s)	
中間体 7	2.66 (1H, dd, J=12.9, 10.4), 2.70 (6H, s), 2.80 (1H, dd, J=12.9, 3.3), 2.92~3.03 (1H, m), 3.08~3.19 (1H, m), 3.70 (1H, d, J=13.5), 3.98 (1H, d, J=13.5), 4.06~4.18 (2H, m), 4.62 (1H, dd, J=10.4, 3.3), 6.76 (1H, d, J=8.2), 6.83 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.92 (1H, d, J=2.2), 6.95 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.19 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=2.2), 7.25~7.41 (9H, m), 7.92 (1H, d, J=8.5), 7.96 (1H, d, J=8.0), 8.24 (1H, s)	575 (MH+)
中間体 8	2.72 (1H, dd, J=12.9, 10.4), 2.91 (1H, dd, J=12.9, 3.3), 2.98~3.21 (2H, m), 3.10 (6H, s), 3.75 (1H, d, J=13.5), 4.00 (1H, d, J=13.5), 4.13 (2H, m), 4.75 (1H, dd, J=10.4, 3.3), 6.85 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.94 (1H, d, J=2.2)	601 (MH+)

	, 7.16 (1H, m), 7.17~7.24 (2H, m), 7.25~7.42 (8H, m), 7.65 (1H, d, J=1.4), 7.93 (1H, d, J=8.5), 7.98 (1H, d, J=8.0), 8.08 (1H, br. s)	
実施例 5	(DMSO-d ₆ ; D-酒石酸塩): 0.81~0.90 (2H, m), 1.25 (2H, s), 2.94 (1H, dd, J=12.1, 10.0), 3.03 (6H, s), 3.08 (1H, dd, J=12.1, 3.0), 3.26 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.26 (2H, m), 4.93 (1H, dd, J=10.0, 3.0), 6.80 (1H, dd, J=8.5, 1.9), 6.99 (1H, d, J=1.9), 7.11 (1H, t, J=7.4), 7.26~7.33 (2H, m), 7.39~7.46 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=8.5), 7.99 (1H, d, J=8.0), 11.13 (1H, s)	511 (MH+)
中間体 9	2.66 (1H, dd, J=12.9, 10.4), 2.70 (6H, s), 2.80 (1H, dd, J=12.9, 3.3), 2.92~3.03 (1H, m), 3.08~3.19 (1H, m), 3.70 (1H, d, J=13.5), 3.98 (1H, d, J=13.5), 4.06~4.18 (2H, m), 4.62 (1H, dd, J=10.4, 3.3), 6.76 (1H, d, J=8.2), 6.83 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.92 (1H, d, J=2.2), 6.95 (1H, dd, J=	575 (MH+)

	8. 2, 1. 9), 7. 19 (1H, m), 7. 24 (1H, d, J=2. 2), 7. 25~7. 41 (9H, m), 7. 92 (1H, d, J=8. 5), 7. 96 (1H, d, J=8. 0), 8. 24 (1H, s)	
中間体 10	2. 71 (1H, dd, J=12. 9, 10. 2), 2. 78 (6H, s), 2. 84 (1H, dd, J=12. 9, 3. 6), 2. 92~3. 02 (1H, m), 3. 08~3. 18 (1H, m), 3. 71 (1H, d, J=13. 7), 3. 72~3. 78 (2H, m), 3. 99 (1H, d, J=13. 7), 4. 05~4. 17 (2H, m), 4. 29 (2H, t, J=4. 7), 4. 66 (1H, dd, J=10. 2, 3. 6), 6. 83 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 85 (1H, d, J=8. 2), 6. 93 (1H, d, J=2. 2), 6. 98 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 19 (1H, m), 7. 23~7. 39 (8H, m), 7. 47 (1H, d, J=1. 9), 7. 91 (1H, d, J=8. 5), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 22 (1H, s)	602 (MH+)
実施例 6	(DMSO-d6): 2. 83 (6H, s), 3. 05 (1H, m), 3. 22 (1H, m), 3. 46 (2H, m), 3. 72 (2H, m), 4. 27 (2H, t, J=4. 4), 4. 38 (2H, m), 4. 94 (1H, m), 6. 17 (1H, br. s), 6. 83 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 6. 93 (1H, d, J=8. 2), 7. 02 (1H, d, J=1. 9), 7. 05~7. 16 (2H, m), 7. 30 (1H, m), 7. 44 (1	512 (MH+)

	H, d, J=8.0), 7.50 (1H, d, J=1.7), 7.98~8.04 (2H, m), 8.95 (1H, br. s), 11.20 (1H, s)	
中間体 11	0.48~0.57 (6H, m), 0.82~0.90 (9H, m), 1.47 (9H, s), 2.78 (6H, s), 3.25~3.70 (4H, m), 4.00~4.18 (2H, m), 4.85~4.92 (1H, m), 5.00~5.09 (2H, m), 6.76~6.84 (2H, m), 6.91~6.97 (2H, m), 7.05~7.64 (8H, m), 7.89~7.98 (2H, m), 8.20~8.40 (1H, m)	789 (MH+)
中間体 12	1.51 (9H, s), 2.77 (6H, s), 3.36 (1/2H, m), 3.51~3.69 (4H, m), 3.83 (1/2H, m), 3.96~4.23 (1H, m), 4.36 (1/2H, m), 4.69 (1/2H, m), 4.94~5.13 (3H, m), 6.81 (1H, m), 6.85~7.02 (3H, m), 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.28~7.43 (7H, m), 7.58 (1H, d, J=1.7), 7.92 (1H, d, J=8.5), 7.97 (1H, d, J=7.7), 8.20~8.41 (1H, m)	675 (MH+)
中間体 13	(DMSO-d ₆) 1.41 (9H, s), 2.65 (6H, s), 3.24~3.41 (3H, m), 3.46~3.62 (1H, m), 3.99~4.16 (2H, m)	585 (MH+)

	, 4. 65 (1H, m), 5. 39 (1H, br), 6. 73 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 81 (1H, d, J=8. 2), 6. 90~6. 99 (2H, m), 7. 10 (1H, m), 7. 24~7. 32 (2H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 0), 7. 92~8. 01 (2H, m), 8. 74 (1H, br), 9. 69 (1H, br), 11. 06 (1H, br. s)	
中間体 14	1. 51 (9H, s), 3. 10 (6H, s), 3. 31 (1/4H, m), 3. 48~3. 76 (7/2H, m), 3. 90 (1/4H, m), 4. 16~4. 25 (5/4H, m), 4. 43 (1/4H, m), 4. 89 (1/2H, m), 5. 08 (1H, m), 6. 77~7. 00 (2H, m), 7. 14~7. 24 (2H, m), 7. 25~7. 32 (2H, m), 7. 32~7. 42 (2H, m), 7. 72 (1H, s), 7. 92 (1H, d, J=8. 5), 7. 96 (1H, d, J=7. 4), 8. 21 (1H, s)	611 (MH+)
実施例 7	(DMSO-d ₆ ; HCl塩) 3. 05 (6H, s), 3. 13 (1H, m), 3. 30 (1H, m), 3. 49 (2H, m), 4. 42 (2H, m), 5. 15 (1H, m), 6. 42 (1H, br. s), 6. 84 (1H, d, J=8. 5, 2. 2), 7. 04 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, m), 7. 26~7. 37 (2H, m), 7. 40~7. 51 (2H, m), 7. 64 (1H, s), 7. 98~8. 05 (2H, m), 9.	511 (MH+)

	10 (1H, br. s), 9.39 (1H, br. s), 11.25 (1H, s)	
中間体 15	1.51 (9H, s), 3.14 (6H, s), 3.31 (1/2H, m), 3.48~3.77 (3H, m), 3.89 (1/2H, m), 4.03~4.23 (5/4 H, m), 4.42 (1/4H, m), 4.97 (1/2 H, m), 5.11 (1H, m), 6.76~6.95 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.31~7.41 (3H, m), 7.85 (1H , s), 7.92 (1H, d, J=8.5), 7.96 (1H, d, J=7.7), 8.18 (1H, s)	627 (MH+)
実施例 8	(DMSO-d ₆ ; HCl塩) 3.12 (6H, s), 3.15 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.49 (2H, m), 4.41 (2H, m), 5.19 (1H, m), 6.46 (1H, br. s), 6.84 (1H, d d, J=8.5, 2.2), 7.03 (1H, d, J= 2.2), 7.12 (1H, t, J=7.4), 7.30 (1H, m), 7.42~7.48 (2H, m), 7.6 3 (1H, d, J=8.5), 7.80 (1H, s), 7.99~8.04 (2H, m), 9.06 (1H, b r. s), 9.25 (1H, br. s), 11.22 (1 H, s)	527 (MH+)
中間体 16	0.48~0.57 (6H, m), 0.82~0.90 (9H, m), 1.47 (9H, s), 2.89 (3H,	760 (MH+)

	s), 3. 25~3. 70 (4H, m), 4. 00~4. 18 (2H, m), 4. 85~4. 92 (1H, m), 5. 00~5. 09 (2H, m), 6. 76~6. 84 (2H, m), 6. 91~6. 97 (2H, m), 7. 05~7. 64 (8H, m), 7. 87~7. 98 (2H, m), 8. 12~8. 30 (1H, m)	
中間体 17	(DMSO-d6) : 1. 39 (9H, s), 2. 91 (3H, s), 3. 24~3. 62 (4H, m), 3. 99~4. 17 (2H, m), 4. 67 (1H, m), 5. 41 (1H, br), 6. 74 (1H, dd, J=2. 2, 8. 5), 6. 85 (1H, d, J=8. 0), 6. 94~7. 30 (5H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 0), 7. 93~7. 99 (2H, m), 11. 06 (1H, br. s)	556 (MH+)
中間体 18	1. 51 (9H, s), 3. 20~3. 99 (2H, m), 3. 47 (3H, s), 3. 63 (2H, m), 4. 0~4. 27 (1H, m), 4. 45 (1/2H, m), 4. 93 (1/2H, m), 5. 09 (1H, m), 6. 7~6. 98 (2H, m), 7. 16~7. 26 (3H, m), 7. 29~7. 42 (3H, m), 7. 77 (1H, s), 7. 93 (1H, d, J=7. 4), 7. 97 (1H, d, J=8. 5), 8. 11 (1H, s)	582 (MH+)
中間体 19	1. 51 (9H, s), 3. 30 (1/2H, m), 3. 60 (3H, m), 3. 86 (1/2H, m), 4. 04	504 (MH+)

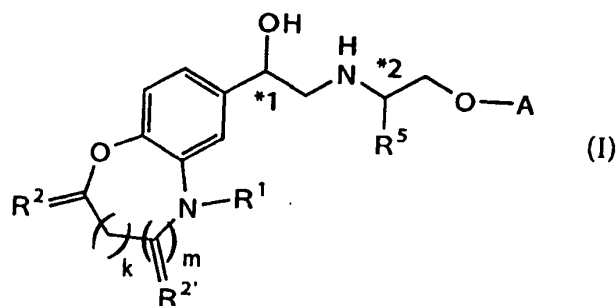
	<p>~4. 31 (1H, m), 4. 40 (1/2H, m), 4. 95 (1/2H, m), 5. 08 (1H, m), 6. 83 (1H, m), 6. 92 (1H, m), 7. 10 (1 H, m), 7. 14~7. 26 (4H, m), 7. 35 (1H, m), 7. 39 (1H, m), 7. 94 (1H, d, J=8. 5), 7. 97 (1H, d, J=7. 4), 8. 26 (1H, s), 8. 76 (1H, s)</p>	
<p>実施例 9</p>	<p>(DMSO-d₆; HCl塩) 3. 13 (1H, m), 3. 32 (1H, m), 3. 49 (2H, m), 3. 70 (3H, s), 4. 40 (2H, m), 5. 12 (1H, m), 6. 41 (1H, d, J=3. 6), 6. 84 (1 H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, m), 7. 27~7. 3 8 (2H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7 . 50 (1H, d, J=8. 5), 7. 67 (1H, d, J=1. 7), 8. 01 (2H, m), 9. 03 (1H, br. s), 9. 21 (1H, br. s), 11. 21 (1H, s)</p>	<p>482 (MH+)</p>
<p>実施例 10</p>	<p>(DMSO-d₆; HCl塩) 3. 12 (1H, m), 3. 32 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 39 (2H, m), 5. 03 (1H, m), 6. 27 (1H, m), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 02 (1H, d, J=2. 2), 7. 09~7. 16 (3H, m), 7. 27~7. 34 (2H, m), 7. 4 4 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (2H, m),</p>	<p>404 (MH+)</p>

	8.93 (1H, br. s), 9.01 (1H, br. s), 11.19 (1H, s), 11.76 (1H, s)	
中間体 20	1.50 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.49 ~ 3.78 (4H, m), 4.11 ~ 4.18 (2H, m), 4.90 ~ 4.98 (1H, m), 6.64 ~ 6.71 (1H, m), 6.86 ~ 6.94 (1H, m), 7.00 ~ 7.46 (6H, m), 7.77 ~ 7.82 (1H, m), 7.99 ~ 8.06 (2H, m)	573 (MH+)
中間体 21	1.50 (9H, s), 2.95 (3H, s), 3.30 ~ 3.68 (4H, m), 3.76 ~ 3.92 (2H, m), 4.02 ~ 4.16 (2H, m), 4.24 ~ 4.30 (2H, m), 4.93 ~ 5.00 (1H, m), 6.90 ~ 6.96 (1H, m), 7.00 ~ 7.17 (2H, m), 7.22 ~ 7.46 (3H, m), 7.68 ~ 7.72 (1H, m), 7.78 ~ 7.82 (1H, m), 8.00 ~ 8.06 (2H, m)	599 (MH+)
実施例 11	(DMSO-d ₆ ; D-酒石酸塩): 1.38 (2H, br. s), 3.04 ~ 3.28 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.44 ~ 3.50 (2H, m), 3.80 ~ 3.86 (2H, m), 4.25 ~ 4.32 (4H, m), 4.42 ~ 4.48 (2H, m), 4.95 ~ 5.02 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=8.5), 7.12 (1H, dd, J=1.9, 8.5), 7.18 (1H, dd, J=2.5, 8.8), 7.42 ~ 7.5	499 (MH+)

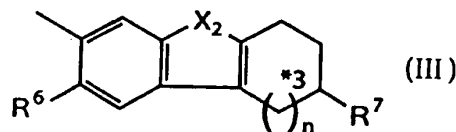
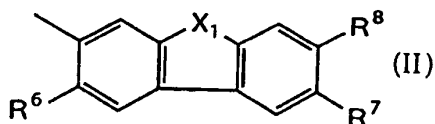
	1 (2H, m), 7. 6 9 ~ 7. 7 0 (2H, m), 7. 9 6 ~ 7. 9 9 (1H, m), 8. 2 5 ~ 8. 3 4 (2H , m)	
--	---	--

請求の範囲

1. 一般式(I)



〔式中、R¹ は水素原子、メチル基またはSO₂R³を示し、R² はO、SまたはH₂を示し、R^{2'} はOまたはH₂を示す。R³ は低級アルキル基またはNR⁴R^{4'}を示し、R⁴ およびR^{4'} は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁵ は水素原子あるいは低級アルキル基を示し、kおよびmは0または1を示す。Aは一般式(II)または一般式(III)



を示す。Aが一般式(II)の場合、X₁ は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示す。X₁ が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子のとき、R₈ は水素原子で、R₆ あるいはR₇ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、X₁ がメチレン基の場合は、R₆ およびR₇ はいずれも水素原子で、R₈ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。またAが一般式(III)の場合、nは1または2を示す。X₂ は二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子であり、nが1

のとき、R6 あるいはR7 のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、nが2のとき、R7 は水素原子で、R6 は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1 は、不斉炭素原子を示し、*2 は、R5 が低級アルキル基である場合に、また*3 はR7 がアミノ基、アセチルアミノ基または水酸基である場合に不斉炭素原子を意味する。] で示される化合物またはその塩。

2. 一般式 (I) において、Aが一般式(II)である請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩。

3. 一般式 (I) において、Aが一般式(III) である請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩。

4. 一般式 (I) において、R2 およびR2' がH2 である請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の化合物またはその塩。

5. 一般式 (I) において、R1 がSO₂ R₃ で、R2 およびR2' がH2 である請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の化合物またはその塩。

6. 一般式 (I) においてR2 は酸素原子または硫黄原子を示し、kおよびmが0である請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の化合物またはその塩。

7. 一般式 (I) において、R1 がSO₂ R₃ で、R2 が酸素原子または硫黄原子を示し、kおよびmが0である請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の化合物またはその塩。

8. 一般式 (I) において、R2 はH2 を示し、R2' は酸素原子を示し、k

は0で、mが1である請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の化合物またはその塩。

9. 一般式(1)において、R²は酸素原子を示し、R^{2'}は酸素原子またはH²を示し、kは0で、mが1である請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の化合物またはその塩。

10. 化合物が、

(R) - 2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]
- 1 - (2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イル)エタン-1-オール;

(R) - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒド
ロベンゾオキサゾール;

(S) - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒド
ロベンゾオキサゾール;

5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]
- 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロベン
ゾオキサゾール;

(R) - 5 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ)エチルア
ミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒド
ロベンゾオキサゾール;

(R) - 5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]
- 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロベン
ゾオキサゾール;

(R) - 5 - [2 - [2 - (7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ)
エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3

ージヒドロベンゾオキサゾール；

(R) - 5 - [2 - [2 - (7 - アミノフルオレン - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール；

(R) - [5 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 3 - イル) スルホニル] ジメチルアミン；

(R) - [5 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 3 - イル) スルホニル] ジメチルアミン；

(R) - [5 - [2 - [2 - (7 - アセチルアミノフルオレン - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 3 - イル) スルホニル] ジメチルアミン；

(R) - [5 - [2 - [2 - (7 - アミノフルオレン - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 3 - イル) スルホニル] ジメチルアミン；

(R) - 1 - [(4 H - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン) - 6 - イル] - 2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] エタン - 1 - オール；

(R) - 1 - [(4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン) - 6 - イル] - 2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] エタン - 1 - オール；

(R) - 6 - [2 - [2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン；

(R) - 6 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒド

ロー 1. 4-ベンゾオキサジン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (7-アミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン) - 4-イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン) - 4-イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン) - 4-イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (7-アセチルアミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン) - 4-イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (7-アミノフルオレン-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン) - 4-イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - 7 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2H, 3H, 4

H-ベンゾ [b] 1, 4-オキサゼピン ;

(R) - 7 - [2 - [2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 H, 3 H, 4

H-ベンゾ [b] 1, 4-オキサゼピン ;

(R) - 7 - [2 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 H, 3 H, 4 H-ベンゾ [b] 1, 4-オキサゼピン ;

(R) - [[7 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2 H, 3 H, 4 H-ベンゾ [b] 1, 4-オキサゼピン-5-イル)] スルホニル] ジメチルアミン ;

(R) - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン ;

(S) - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン ;

5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン ;

(R) - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-チオン ;

(R) - 3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3-ヒドロベンゾオキサゾール-2-オン ;

(S) - 3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3

ーヒドロベンゾオキサゾールー2ーオン；

3ー[(ジメチルアミノ)スルホニル]ー5ー[2ー[2ー(9Hーカルバゾールー2ーイルオキシ)エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル]ー3ーヒドロベンゾオキサゾールー2ーオン；

(R)ー5ー[2ー[2ー(9Hーカルバゾールー2ーイルオキシ)エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル]ー3ーヒドロベンゾオキサゾールー2ーオン；

(R)ー5ー[2ー[2ー(9Hーカルバゾールー2ーイルオキシ)エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル]ー3ーメチルー3ーヒドロベンゾオキサゾールー2ーオン；

(R)ー6ー[2ー[2ー(9Hーカルバゾールー2ーイルオキシ)エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル]ー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー3(4H)ーオン；

(R)ー6ー[2ー[2ー(9Hーカルバゾールー2ーイルオキシ)エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル]ー4ーメチルー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー3ーオン；

(R)ー6ー[2ー[2ー(9Hーカルバゾールー2ーイルオキシ)エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル]ー4ー(メチルスルホニル)ー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー3ーオン；

(R)ー4ー[(ジメチルアミノ)スルホニル]ー6ー[2ー[2ー(9Hーカルバゾールー2ーイルオキシ)エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル]ー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー3ーオン；

(R)ー6ー[2ー[2ー(9Hーカルバゾールー2ーイルオキシ)エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル]ー3Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2(4H)ーオン；

(R)ー6ー[2ー[2ー(9Hーカルバゾールー2ーイルオキシ)エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル]ー4ーメチルー3Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーオン；

(R) - 6 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 3H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-オン;

(R) - 4 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 6 - [2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群より選ばれた化合物である請求の範囲第1項または第2項に記載の化合物または塩。

11. 化合物が、

(R) - 5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール;

(R) - 5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール;

(R) - 5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ[b]インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール;

(R) - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-3-イル) スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ[b]インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-3-イル) スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - (メチ

ルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ [b] インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロカルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン) - 4-イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - [[6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ [b] インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン) - 4-イル] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - 7 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2H, 3H, 4H-ベンゾ [b] 1, 4-オキサゼピン;

(R) - [[7 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] (2H, 3H, 4H-ベンゾ [b] 1, 4-オキサゼピン-5-イル)] スルホニル] ジメチルアミン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 4 - (メチルスルホニル) - 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン;

(R) - 4 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン;

(R) - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル] - 4 - (メチ

ルスルホニル) - 3 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - オン ;

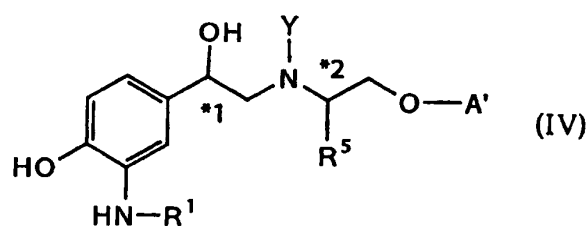
(R) - 4 - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - 6 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - オンからなる群より選ばれた化合物である請求の範囲第 1 項または第 3 項に記載の化合物または塩。

1 2. 請求の範囲第 1 項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。

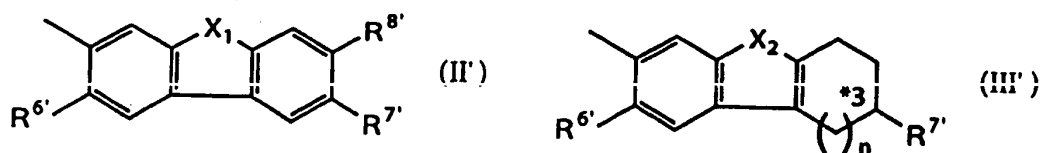
1 3. 請求の範囲第 1 項に記載の化合物またはその塩を有効成分とし、該有効成分と医薬上許容される担体とを含有する医薬組成物である請求の範囲第 1 2 項に記載の医薬。

1 4. 医薬が、糖尿病、肥満、または高脂血症のいずれかの治療または予防剤である請求の範囲第 1 2 項に記載の医薬。

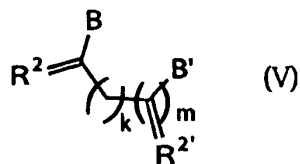
1 5. 一般式 (IV)



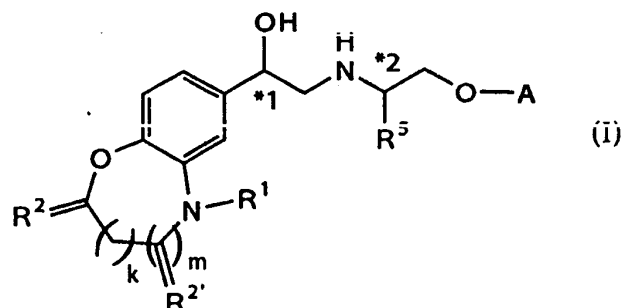
[式中、R¹ は水素原子、メチル基、SO₂ R³ を示し、R³ は低級アルキル基またはNR⁴ R^{4'} を示し、R⁴ およびR^{4'} は同一かもしくは互いに異なっていてよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁵ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Yは、アミンの保護基を示す。A' は一般式(II')または一般式(III')]



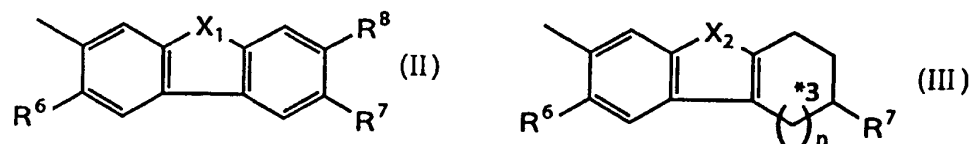
を示す。A' が一般式(II')の場合、X₁ は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示す。X₁ が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子のとき、R^{8'} は水素原子で、R^{6'} あるいはR^{7'} のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アセチルアミノ基または保護基Cで保護された水酸基を示す。また、X₁ がメチレン基の場合は、R^{6'} およびR^{7'} はいずれも水素原子で、R^{8'} は水素原子、アセチルアミノ基または保護基Cで保護された水酸基を示す。またA' が一般式(III')の場合、nは1または2を示す。X₂ は二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子であり、nが1のとき、R^{6'} あるいはR^{7'} のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アセチルアミノ基または保護基Cで保護された水酸基を示す。また、nが2のとき、R^{7'} は水素原子で、R^{6'} は水素原子、アセチルアミノ基または保護基Cで保護された水酸基を示す。*1 は、不斉炭素原子を示し、*2 は、R⁵ が低級アルキル基である場合に、また*3 はR^{7'} がアセチルアミノ基または保護基Cで保護された水酸基である場合に不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物と、一般式(V)



[式中、R² はO、SまたはH₂を示し、R^{2'} はOまたはH₂を示す。kおよびmは0または1を示す。BおよびB' は、同一かまたは異なってもよい脱離基を示す。]とを反応させ、保護基Y、CおよびR^{6'}、R^{7'}またはR^{8'}においてアミンの保護基としてアセチル基を使用している場合はアセチル基を脱保護することを特徴とする、一般式(I)



[式中、Aは一般式 (II) または一般式 (III)]



を示す。Aが一般式(II)の場合、X1 は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示す。X1 が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子のとき、R8 は水素原子で、R6 あるいはR7 のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、X1 がメチレン基の場合は、R6 およびR7 はいずれも水素原子で、R8 は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。またAが一般式(III) の場合、nは1または2を示す。X2 は二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子であり、nが1のとき、R6 あるいはR7 のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、nが2のとき、R7 は水素原子で、R6 は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*3 はR7 がアミノ基、アセチルアミノ基または水酸基である場合に不斉炭素原子を意味する。R1、R2、R2'、R5、k、m、*1 および*2 はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物またはその塩の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06758

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D263/54, C07D413/12, A61K31/42, A61K31/423, A61K31/538, A61K31/553

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D263/54, C07D413/12, A61K31/42, A61K31/423, A61K31/538, A61K31/553

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/25311, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KK), 17 July, 1997 (17.07.97) & JP, 9-249623, A1 & EP, 882707, A1	1-15
A	US, 4358455, A (Merck and Co., Inc.), 09 November, 1982 (09.11.82) & JP, 1-265078, A2 & CA, 1215371, A1	1-15
A	DE, 2429253, A1 (Boehringer, C.H., Sohn, Ger.), 15 January, 1976 (15.01.76) (Family: none)	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 February, 2000 (24.02.00)Date of mailing of the international search report
07 March, 2000 (07.03.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D263/54, C07D413/12, A61K31/42, A61K31/423, A61K31/538, A61K31/553		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D263/54, C07D413/12, A61K31/42, A61K31/423, A61K31/538, A61K31/553		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/25311, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KK) 17. 7月. 1997 (17. 07. 97) & JP, 9-249623, A1 & EP, 882707, A1	1-15
A	US, 4358455, A (Merck and Co., Inc.) 9. 11月. 1982 (09. 11. 82) & JP, 1-265078, A2 & CA, 1215371, A1	1-15
A	DE, 2429253, A1 (Boehringer, C.H., Sohn, Ger.) 15. 1月. 1976 (15. 01. 76) (ファミリーなし)	1-15
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 24. 02. 00	国際調査報告の発送日 07.03.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 吉住 和之 印	4 P 9840
電話番号 03-3581-1101 内線 3491		